

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

EP EDITORA
PASTEUR

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas

Ana Flávia Palhares Resende

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

 EDITORA
PASTEUR

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas

Ana Flávia Palhares Resende

Editor Chefe:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão

(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Andréa

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Libano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Departamento de Farmacologia e Terapêutica Universidade Estadual de Maringá UEM)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

Saulo Barreto Cunha dos Santos

(Universidade Federal do Rio Grande do Norte - RN)

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Oncologia e Hematologia/ FREITAS, G.B.L.; RESENDE,
A.F.P. - Irati: Pasteur, 22/12/2025
1 livro digital; 113 p.; ed. XVI; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-312-0

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-312-0>

1. Medicina 2. Oncologia 3. Hematologia 4. Farmacologia

I. Título.

CDD 610

CDU 616-006

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Prefácio

Com o envelhecimento da população, alterações de hábitos saudáveis e aumento do diagnóstico se espera que tenhamos um aumento no caso de diagnóstico de câncer. Este fato pode permitir diagnósticos precoces, melhorando o desfecho do paciente, ao mesmo tempo que conseguirá diagnosticar e confirmar mortes provenientes de tumores malignos. O câncer é a principal causa de morte no mundo, com aproximadamente 10 milhões de casos confirmados em 2020, segundo a Organização Mundial de Saúde. Isto representa 1/6 dos casos de mortes provenientes de doenças. A hematologia é essencial no diagnóstico e compreensão de processos fisiopatológicos. Nos últimos anos acompanhamos um crescimento do tratamento biotecnológico proveniente dos anticorpos monoclonais, novos equipamentos diagnósticos e procedimentos cirúrgicos mais modernos e precisos. Com isso, cresce também o interesse de estudantes e profissionais da área da saúde sobre o tema e a importância de nos mantermos atualizados. Nesta linha de pensamento a Editora Pasteur organizou essa seleção de estudos sobre o tema na publicação do livro Oncologia e Hematologia - Ed. XVI.

Guilherme Barroso L de Freitas
Departamento de Farmacologia e Terapêutica Universidade Estadual de Maringá
Diretor Científico do Grupo Pasteur

Oncologia e Hematologia

Sumário

Capítulo 1

MORTALIDADE POR LINFOMA DE HODGKIN NO CEARÁ: RECORTE EPIDEMIOLÓGICO ENTRE OS ANOS DE 2013 À 2023 1

Capítulo 2

INTEGRAÇÃO PRECOCE DOS CUIDADOS PALIATIVOS NA ONCOLOGIA: REVISÃO NARRATIVA CENTRADA NO PACIENTE..... 9

Capítulo 3

EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS: O QUE PRECISAMOS SABER PARA RECONHECER..... 14

Capítulo 4

MUTAÇÕES DE BAIXA FREQUÊNCIA NO PROGNÓSTICO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) 29

Capítulo 5

EFICÁCIA COMPARATIVA DOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA POSITIVA PARA O CROMOSSOMO FILADÉLFIA 38

Capítulo 6

TERAPIA GÊNICA E EDIÇÃO DE DNA (CRISPR-Cas9) NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS 50

Capítulo 7

NEOPLASIAS HEREDITÁRIAS: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO EM JOVENS 62

Capítulo 8

INIBIÇÃO DAS VIAS DE SINALIZAÇÃO CELULAR NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: AVANÇOS E PERSPECTIVAS 73

Capítulo 9

A CRESCENTE INCIDÊNCIA DE CÂNCER NA POPULAÇÃO JOVEM: EPIDEMIOLOGIA E PREVENÇÃO 86

Capítulo 10

USO DO PROTOCOLO ERAS EM CIRURGIAS ONCOLÓGICAS: O QUE A LITERATURA EVIDENCIA? 97

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 1

MORTALIDADE POR LINFOMA DE HODGKIN NO CEARÁ: RECORTE EPIDEMIOLÓGICO ENTRE OS ANOS DE 2013 À 2023

ANTONIO CARLOS FAUSTINO BESERRA FILHO¹

ALAN GUSTAVO VIEIRA FRANÇA¹

DEIVIDE DE SOUSA OLIVEIRA²

SHEILA MÁRCIA DE ARAÚJO FONTENELE³

¹Discente - Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE).

²Docente - Curso de Medicina do Centro Universitário (UNINTA).

³Docente - Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE).

Palavras-Chave: Linfoma de Hodgkin; Ceará; Epidemiologia.

DOI

10.59290/5909902166

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os linfomas compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias hematolinfóides originadas a partir de células do sistema imune, predominantemente linfócitos B, T ou células NK, com proliferação clonal e, muitas vezes, formação de massas tumorais em órgãos linfáticos ou extranodais. São classificados em dois grandes grupos: linfoma de Hodgkin (LH) e linfomas não Hodgkin (LNH), com base em características morfológicas, imunofenotípicas, genéticas e clínicas (JAMESON, 2020).

O LH distingue-se pela presença das células de Reed-Sternberg e suas variantes, derivadas de linfócitos B do centro germinativo que sofreram reprogramação fenotípica e perda de marcadores típicos da linhagem B. Essa neoplasia apresenta comportamento biológico peculiar, forte associação com infecção pelo vírus Epstein-Barr em parte dos casos e excelente resposta terapêutica quando diagnosticada precocemente (CARVALHO *et al.*, 2025).

Embora a etiologia dos linfomas ainda não esteja completamente elucidada, diversos fatores de risco têm sido reconhecidos na literatura, incluindo infecções virais – especialmente pelo vírus Epstein Barr (EBV) e pelo HIV –, condições de imunodeficiência congênita ou adquirida, bem como alterações genéticas e epigenéticas hereditárias associadas à desregulação da proliferação linfocitária. A interação desses determinantes biológicos com fatores socioeconômicos e ambientais contribui para o padrão heterogêneo de distribuição global da doença.

Observa-se que países com menor nível de desenvolvimento socioeconômico apresentam maiores taxas de mortalidade por linfoma, possivelmente devido ao diagnóstico tardio e à limitação de acesso a terapias especializadas. Em contrapartida, as taxas de incidência tendem a ser mais elevadas em nações com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), refletin-

do, potencialmente, melhor rastreamento, infraestrutura diagnóstica e registro epidemiológico mais abrangente (MANTEY *et al.*, 2023).

Os avanços nas estratégias diagnósticas, terapêuticas e de suporte clínico transformaram o prognóstico do LH nas últimas décadas. Atualmente, o LH apresenta taxas de cura superiores a 80–90% em cinco anos nos países de alta renda, reflexo da integração entre poliquimioterapia, radioterapia de campo envolvido e, mais recentemente, terapias-alvo e imunoterapias baseadas em anticorpos monoclonais e inibidores de *checkpoint* imunológico, como nivolumab e pembrolizumab.

Entretanto, em países de baixa e média renda, como grande parte da América Latina, os desfechos permanecem inferiores ou pouco documentados. Apesar de o LH acometer aproximadamente 5.000 novos indivíduos anualmente na região, há escassez de estudos que avaliem a efetividade da aplicação de protocolos terapêuticos internacionais, como os guidelines europeus (EHA/ESMO) e norte-americanos (NCCN). Acredita-se que limitações estruturais, diagnósticos tardios, carência de biomarcadores e acesso restrito a terapias de alto custo contribuam para menores taxas de resposta e de sobrevivência, influenciando indicadores de morbimortalidade. Assim, a ampliação do acesso aos serviços especializados e a implementação de políticas de saúde voltadas à equidade diagnóstica e terapêutica são medidas essenciais para aproximar os resultados locais aos observados em contextos desenvolvidos (HERNANDEZ-CABALLERO *et al.*, 2025).

Entre os anos de 2020 e 2024, foram registradas 27.211 internações e 945 óbitos atribuídos ao LH no Brasil, segundo dados recentes do Sistema de Informações Hospitalares (MEIRA *et al.*, 2025). Apesar dos avanços terapêuticos expressivos, o LH permanece uma neoplasia de elevada complexidade biológica e clínica. Essa complexidade decorre de fatores como hetero-

geneidade histopatológica e molecular, variações na resposta terapêutica e desigualdades regionais no acesso ao diagnóstico e tratamento. No contexto brasileiro, persistem disparidades significativas entre regiões em termos de infraestrutura de tratamento oncológico, disponibilidade de terapias avançadas e capacidade de monitoramento epidemiológico (CARVALHO *et al.*, 2025).

Diante desse cenário, torna-se necessária a realização de estudos epidemiológicos atualizados e contextualizados, permitindo compreender o comportamento da mortalidade por LH por regiões e territórios, identificar vulnerabilidades locais e subsidiar políticas públicas voltadas à equidade diagnóstico-terapêutica. Assim, o presente capítulo tem como objetivo caracterizar o perfil epidemiológico da mortalidade do Linfoma de Hodgkin no estado do Ceará, no período de 2013 a 2023.

MÉTODO

Este estudo possui delineamento do tipo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, com abordagem quantitativa, tendo como objetivo analisar o panorama da mortalidade por LH no estado do Ceará, no período de 2013 a 2023. A escolha desse tipo de estudo se justifica pela necessidade de compreender a distribuição temporal e espacial dos óbitos relacionados à doença, bem como identificar possíveis padrões ou variações ao longo dos anos.

Os dados utilizados foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), disponibilizado pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram selecionados os registros de óbitos cuja causa básica foi classificada como Doença de Hodgkin, designação do LH segundo o código da Classificação Internacional de Doenças – 10ª Revisão (CID-10: C81). As variáveis analisa-

das incluíram: ano do óbito, sexo, cor/raça, faixa etária e macrorregião de saúde.

Os dados foram organizados e tabulados por meio do *software TabWin* e posteriormente analisados no programa *Microsoft Excel*, utilizando-se de estatísticas descritivas, como frequências absolutas, relativas e taxas de mortalidade padronizadas por 100 mil habitantes.

Também foram construídos gráficos e tabelas para melhor visualização dos resultados. Quando pertinente, realizou-se análise por subgrupos etários e sexo para identificar possíveis desigualdades na mortalidade.

Por fim, foram respeitados os princípios éticos relacionados ao uso de dados secundários de domínio público, não sendo necessário o encaminhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. Os resultados obtidos visam contribuir para o planejamento de ações em saúde e o fortalecimento da vigilância epidemiológica sobre os cânceres hematológicos no estado do Ceará.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os dados coletados neste estudo, foram registrados 240 óbitos por LH no estado do Ceará, no período de 2013 a 2023. A distribuição desses óbitos por macrorregiões de saúde foi a seguinte: Litoral Leste/Jaguaripe (14 casos; 5,8%), Sertão Central (5; 2,0%), Cariri (34; 14,1%), Sobral (24; 10%) e Fortaleza (163; 67,9%). Nota-se, portanto, uma concentração significativa dos registros na capital cearense (**Figura 1.1**).

Em outra análise, referente à distribuição temporal dos óbitos no período considerado, observou-se o seguinte quantitativo anual: 27 (11,2%) em 2023, 17 (7%) em 2022, 20 (8,3%) em 2021, 15 (6,2%) em 2020, 33 (13,7%) em 2019, 21 (8,7%) em 2018, 21 (8,7%) em 2017, 12 (5%) em 2016, 30 (12,5%) em 2015, 23

(9,5%) em 2014 e 19 (7,9%) em 2013. Esses dados indicam que não houve um predomínio cla-

ro de óbitos em um ano específico ao longo do período analisado (**Figura 1.2**).

Figura 1.1 Número de óbitos por macrorregião

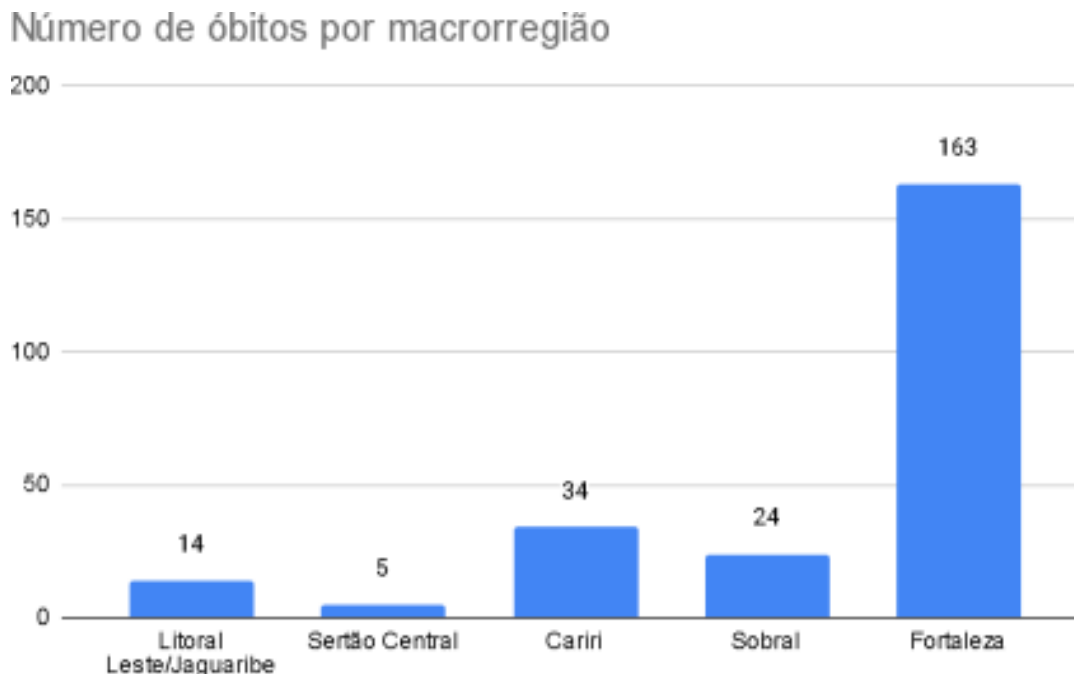
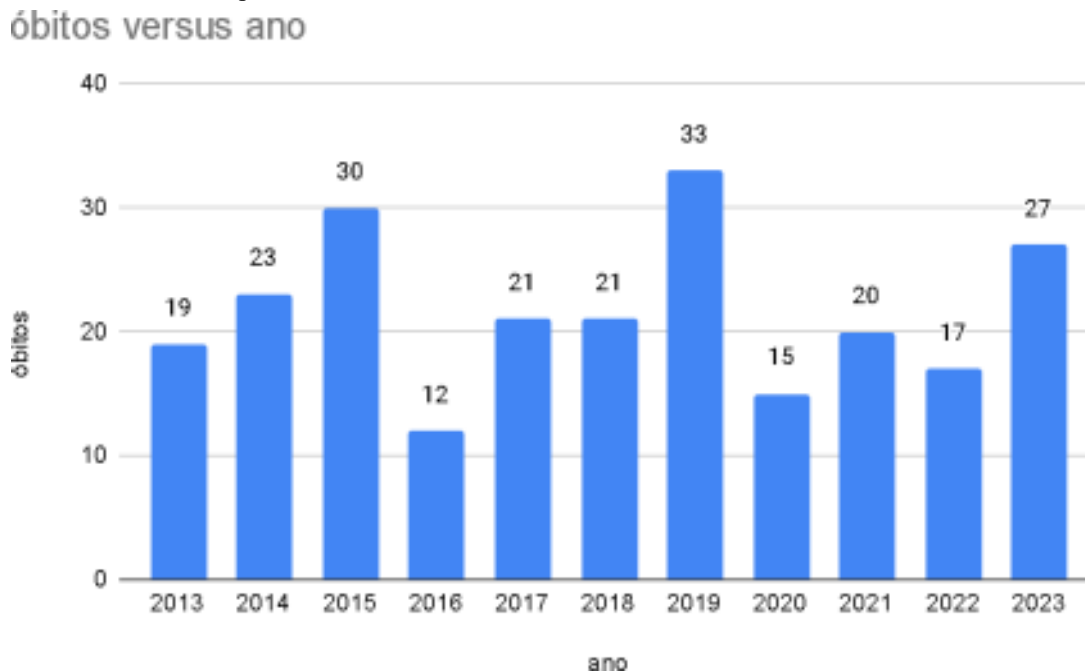


Figura 1.2 Número de óbitos por ano

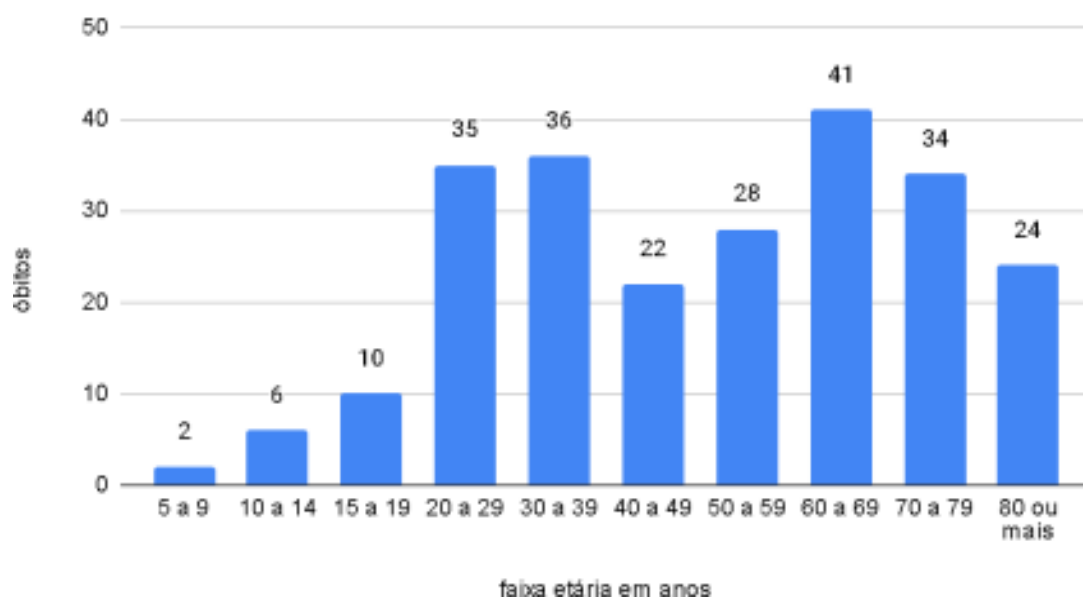


No que diz respeito à faixa etária, a distribuição dos óbitos foi a seguinte: 5 a 9 anos (2 casos; 0,8%), 10 a 14 anos (6; 2,5%), 15 a 19 anos (10; 4,1%), 20 a 29 anos (35; 14,5%), 30 a 39 anos (36;15%), 40 a 49 anos (22; 9,1%), 50

a 59 anos (28; 11,6%), 60 a 69 anos (41; 17%), 70 a 79 anos (34; 14,1%) e 80 anos ou mais (24; 10%). Observa-se que a mortalidade é mais elevada entre adultos e idosos, com menor incidência entre crianças (**Figura 1.3**).

Figura 1.3 Número de óbitos por faixa-etária

óbitos versus faixa etária

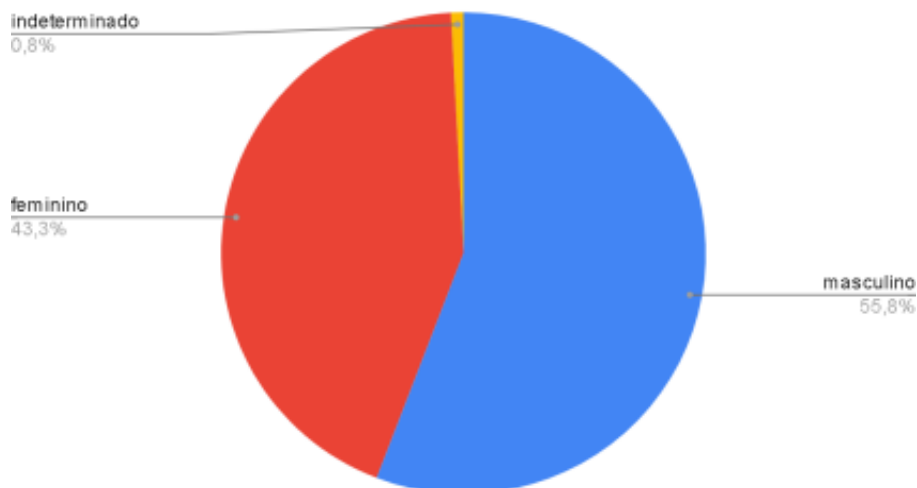


Quanto ao sexo, os registros mostraram uma leve predominância do sexo masculino,

com 134 óbitos (55,8%), em comparação a 104 do sexo feminino (43,3%) (**Figura 1.4**).

Figura 1.4 Número de óbitos por sexo

óbitos por sexo

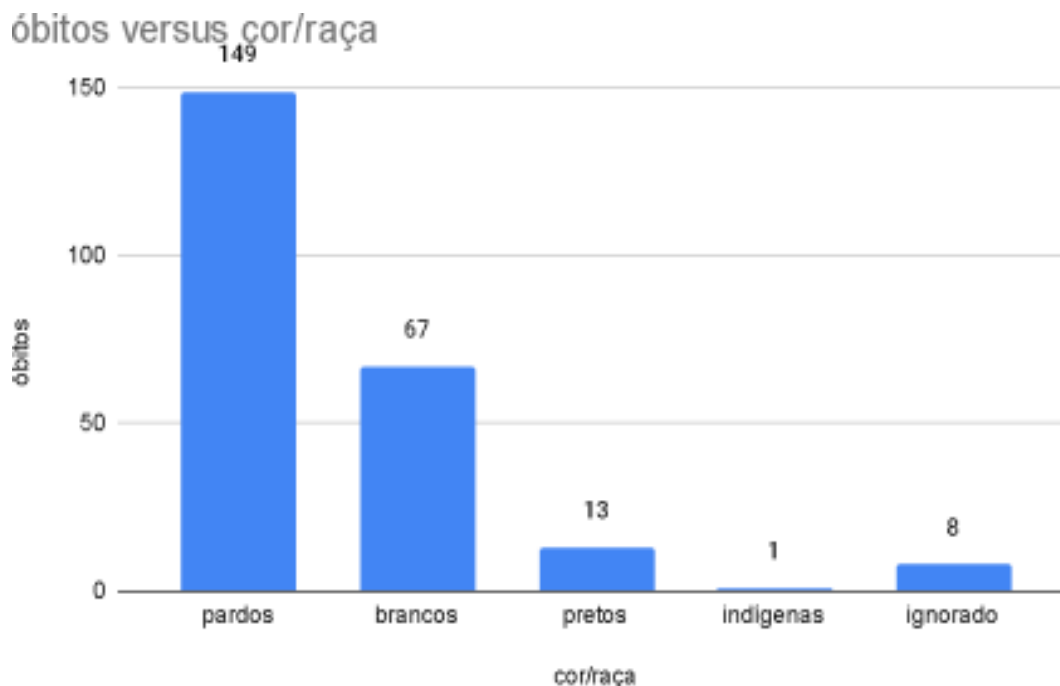


Por fim, em relação à variável cor/raça, os dados se distribuíram da seguinte forma: parda (149 casos; 62%), branca (67; 27,9%), preta (13; 5,4%), indígena (1; 0,4%) e cor/raça ignorada (8; 3,3%). Dessa forma, observa-se uma predominância de óbitos entre pessoas autodeclaradas pardas (**Figura 1.5**).

A variação da mortalidade por LH no Ceará entre os anos de 2020 e 2023 encontrada neste

estudo está de acordo com o que (MEIRA *et al.*, 2025) apresentou referente ao Brasil como um todo, concordando que em 2020 houve determinado número de óbitos, seguido por aumento em 2021, discreta redução em 2022, surgindo pico em 2023, exatamente como foi apresentado neste estudo.

Figura 1.5 Número de óbitos por cor/raça



De acordo com a literatura científica, o LH apresenta distribuição etária bimodal, com picos de incidência entre 20-34 anos e 50-70 anos. Essa característica epidemiológica auxilia na interpretação dos padrões de mortalidade observados neste estudo, que evidenciou um aumento nas taxas de óbito entre indivíduos de 20 a 39 anos, seguido de redução entre 40 e 49 anos, e novo incremento a partir dos 50 anos, atingindo o pico entre 60 e 69 anos. À primeira vista, pode parecer contraditório o fato de a mortalidade entre 70 e 79 anos superar aquela observada entre 50 e 60 anos, faixa etária na qual ocorre um dos picos de incidência. No entanto, essa discrepância pode ser explicada pela diferença na eficácia terapêutica conforme a idade: estima-se que mais de 80% dos casos diagnosticados antes dos 60 anos alcancem a cura, enquanto a resposta ao tratamento tende a ser menos favorável em pacientes mais idosos, devido à presença de comorbidades, menor tolerância às terapias e alterações biológicas do tumor associadas ao envelhecimento. Dessa forma, o pico de incidência observado entre 60

e 69 anos reflete não apenas o aumento do risco de desenvolvimento do LH nessa faixa etária, mas também a menor efetividade terapêutica, o que contribui para o aumento proporcional da mortalidade em idades mais avançadas (GOVEIA, 2023).

Embora as causas ainda não estejam bem esclarecidas, diversos eventos foram apontados para explicar porque a mortalidade do LH se torna maior acima dos 60 anos de idade no Brasil. Um estudo epidemiológico detalhou que esse grupo tinha maior número de comorbidades, status socioeconômico mais baixo, maior prevalência do subtipo histopatológico de celularidade mista, maior associação com o EBV, maior apresentação da doença em estágio avançado e maior suscetibilidade a toxicidade relacionada ao tratamento (GOVEIA, 2023).

A predominância da mortalidade por LH em indivíduos do sexo masculino observada no Ceará está em consonância com o padrão epidemiológico descrito em diferentes regiões do Brasil e em outros contextos internacionais. Em âmbito nacional, a incidência do LH apresenta

distribuição aproximada de 55% em homens e 45% em mulheres (MARTINS *et al.*, 2020). Padrão semelhante é relatado em pesquisas realizadas no estado do Pará, com 64,6% dos casos ocorrendo em homens e 35,4% em mulheres (MONTEIRO *et al.*, 2016), na América Latina (52% masculino e 48% feminino) (HERNANDEZ CABALLERO *et al.*, 2025) e nos Estados Unidos (57,3% masculino e 42,7% feminino) (SILPA, ERIC & MIGUEL, 2024). A discrepância mais acentuada observada no Pará pode estar relacionada ao tamanho reduzido da amostra analisada, composta por apenas 65 indivíduos, o que limita a representatividade amostral.

Ao comparar as taxas de mortalidade por LH entre homens e mulheres com as demais regiões brasileiras, verifica-se que a predominância masculina é consistente na maior parte do país. A única exceção é a Região Sudeste, onde há discreta inversão desse padrão, com maior mortalidade entre mulheres (52,23%) em comparação aos homens (47,77%). Nas demais regiões, a mortalidade é superior entre homens: Nordeste (50,75% masculino e 49,25% feminino), Sul (57,53% masculino e 42,47% feminino), Norte (59,17% masculino e 40,83% feminino) e Centro-Oeste (65,42% masculino e 34,58% feminino) (MANTEY *et al.*, 2023). Esses achados reforçam a tendência de predominância masculina tanto na incidência quanto na mortalidade por LH, possivelmente associada a fatores biológicos, hormonais e comportamentais que influenciam a susceptibilidade e o prognóstico da doença.

CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo analisou a mortalidade por Linfoma de Hodgkin no Estado do Ceará, no período de 2013 a 2023, conforme dados secundários extraídos do DATASUS, de-

monstrando uma concentração com maior número de óbitos na macrorregião de Fortaleza (67,9%) e menor número na macrorregião do Sertão Central (2%), além de maior índice de mortalidade em 2019 (13,7%) e menor em 2016 (5%).

O sexo mais afetado foi o masculino com 55,8% dos casos, e na variável cor/raça, os pardos estão em maior número (62%), enquanto os indígenas aparecem em menor número (0,4%). No que diz respeito à faixa etária, as menores taxas de mortalidade estão entre as crianças, havendo picos de incidência entre os 20-39 anos e acima dos 50 anos, com a faixa etária entre 60-69 atingindo o maior número (17% dos casos).

Assim, pode ser compreendida a distribuição temporal e espacial dos óbitos relacionados ao LH, no estado do Ceará, e identificar possíveis padrões ou variações ao longo dos anos. Tais informações podem ser utilizadas para organizar e estruturar políticas de saúde pública, que propiciem assistência adequada a essa população específica.

Este estudo apresenta informações relevantes a respeito da mortalidade por LH no Ceará e compara resultados encontrados com os de outras pesquisas epidemiológicas, realizando uma análise situacional. Embora tenham sido sugeridas possíveis explicações, sugere-se que estudos de seguimento da população cearense, para comprovar a causalidade e as implicações do diagnóstico-terapêutico prognóstico do LH.

Portanto, é válido ressaltar que novos estudos podem buscar confirmar se a taxa de cura do LH na população abaixo de 60 anos no Estado do Ceará também seria próxima a 80%, procurar correlações entre o aumento na incidência de óbitos a partir dos 60 anos de idade com outros fatores, se a situação socioeconômica interfere nos desfechos ou qualquer tipo de relação que seja imaginada ao ler este capítulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARVALHO, P. C. *et al.* Doença de Hodgkin no Brasil: tendências em internações, óbitos e custos hospitalares no período de 2018 a 2024. *Lumen Et Virtus*, v. 16, n. 47, 2025. DOI: <https://doi.org/10.56238/levv16n47-021>.

DATASUS. Informações de saúde (TABNET) – DATASUS. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 25 set. 2025.

GOVEIA, L. M. C. Linfoma de Hodgkin em pacientes com 60 anos ou mais: análise dos desfechos dos pacientes do Registro Brasileiro de Linfoma de Hodgkin. 2023. Dissertação (Mestrado em Hematologia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

HERNANDEZ-CABALLERO, A. *et al.* Subgroup analysis of treatment pathways and clinical outcomes in Hodgkin lymphoma in Latin America from the retrospective B-HOLISTIC study. *Scientific Reports*, v. 15, n. 24197, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07704-0>.

JAMESON, J. L.; MACHADO, T. P. *Medicina interna de Harrison*. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2020.

MANTEY, N. R. C. *et al.* Tendência temporal da mortalidade por linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin no Brasil, 2001 a 2018. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, v. 11, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.18316/sdh.v11i1.8929>.

MARTINS, D. P. *et al.* Overview of lymphoma diagnosis in Brazilian public health system patients: open data analysis for health care planning. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.08.017>.

MEIRA, G. C. *et al.* Doença de Hodgkin no Brasil: panorama das internações e óbitos no último quinquênio. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 3, p. 1038-1053, 2025. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n4p1038-1051>.

MONTEIRO, T. A. F. *et al.* Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 7, n. 1, 2016. DOI: 10.5123/S2176-62232016000100003.

SILPA, C.; ERIC, T.; MIGUEL, G. Diffuse large B-cell lymphoma: examining evolving patterns in mortality, incidence, and demographics. *Clinical and Translational Oncology*, v. 27, p. 3432–3438, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-025-03859-4>.

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 2

INTEGRAÇÃO PRECOCE DOS CUIDADOS PALIATIVOS NA ONCOLOGIA: REVISÃO NARRATIVA CENTRADA NO PACIENTE

SAMYRA REMÍGIO SANTOS¹
JEROCÍLIO MACIEL DE OLIVEIRA JÚNIOR²

¹*Discente – Medicina da Universidade Tiradentes de Estância-SE.*

²*Docente – Professor Orientador da Universidade Tiradentes de Estância-SE.*

Palavras-Chave: *Cuidados Paliativos; Neoplasias; Qualidade de Vida.*

DOI

10.59290/2022019056

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A evolução da oncologia moderna repousa cada vez mais sobre uma abordagem que reconhece o ser humano em sua integralidade, não apenas como alvo de combate tumoral, mas como portador de angústias físicas, emocionais, sociais e existenciais (EL-JAWAHRI *et al.*, 2016). Nesse contexto, a intervenção precoce dos cuidados paliativos destaca-se como componente essencial da assistência oncológica, indo além da fase terminal e integrando-se desde estágios mais iniciais da doença (BAKITAS *et al.*, 2015). Evidências robustas demonstram que a integração precoce desses cuidados melhora a qualidade de vida, reduz o sofrimento sintomático e favorece a comunicação para decisões alinhadas aos valores do paciente (TE-MEL *et al.*, 2010; ZHI, 2017).

Dados mais recentes reforçam que, embora ainda subutilizados, os cuidados paliativos integrados constituem prática ética e clinicamente relevante, com impacto positivo em diversos desfechos centrados no paciente (GAUTAMA *et al.*, 2023; CREANGĂ-MURARIU *et al.*, 2025). Amenizar o sofrimento, promover dignidade e respeitar as preferências individuais são premissas centrais dessa proposta (GARCIA & ISIDORO, 2024).

Assim, o presente estudo tem como objetivo conduzir uma revisão narrativa sobre a integração precoce dos cuidados paliativos na oncologia, enfatizando sua contribuição para uma assistência genuinamente centrada no paciente, promovendo seus valores, necessidades e objetivos de vida em todas as fases da trajetória oncológica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, desenvolvida entre julho e novembro de

2025, com o objetivo de sintetizar as evidências científicas mais relevantes sobre a integração precoce dos cuidados paliativos na oncologia, destacando seus impactos clínicos, psicossociais e organizacionais no cuidado centrado no paciente.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, SciELO, LILACS e MEDLINE, utilizando os descritores controlados e não controlados (DeCS/MeSH): “*early palliative care*”, “*oncology*”, “*integrated care*”, “*quality of life*” e “*patient-centered care*”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos artigos publicados entre 2010 e 2025, nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra e que abordassem direta ou indiretamente a integração precoce dos cuidados paliativos ao tratamento oncológico. Aceitaram-se estudos do tipo ensaio clínico, revisão narrativa, revisão sistemática, metanálise e estudos observacionais. Foram excluídos artigos duplicados, editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos e publicações que não tratassem do tema central ou não apresentassem metodologia clara.

A triagem inicial resultou em 25 artigos, dos quais 8 atenderam integralmente aos critérios de inclusão após leitura do título, resumo e texto completo. Os dados foram extraídos manualmente, organizados em planilha, e analisados de forma descritiva e temática, agrupando-se os achados nas seguintes categorias: Evidências sobre benefícios clínicos e psicossociais da integração precoce; Barreiras e facilitadores na implementação dos cuidados paliativos integrados; Modelos de integração adotados em diferentes contextos oncológicos; Impacto na comunicação e tomada de decisão centrada no paciente.

Os resultados foram discutidos de forma narrativa, com base nas diretrizes internacionais de integração oncológica-paliativa e nas recomendações da Organização Mundial da Saúde

(OMS), buscando correlacionar os achados com práticas de cuidado humanizado e centrado na pessoa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Benefício clínico e psicossociais da integração precoce

A análise dos estudos selecionados demonstra que a integração precoce dos cuidados paliativos na oncologia apresenta benefícios clínicos claros, incluindo melhor controle de sintomas como dor, fadiga e náuseas, além de melhora na qualidade do sono e no apetite (TEMEL *et al.*, 2010; BAKITAS *et al.*, 2015). Pacientes que receberam cuidados paliativos integrados precocemente relataram maior satisfação com o tratamento, redução de ansiedade e depressão, e melhor adaptação emocional à doença (EL-JAWAHRI *et al.*, 2016; GAUTAMA *et al.*, 2023).

Estudos individuais destacam, por exemplo, que TEMEL *et al.* (2010) observaram redução significativa da dor e da depressão, enquanto BAKITAS *et al.* (2015) relataram melhora consistente no controle de sintomas e na satisfação do paciente. EL-JAWAHRI *et al.* (2016) evidenciaram redução da ansiedade e melhor adaptação emocional, e GAUTAMA *et al.* (2023) identificou aumento na adesão ao tratamento e impacto positivo na sobrevida. Já CREANGĂ-MURARIU *et al.* (2025) reforçaram que a integração precoce contribui para melhor qualidade de vida e comunicação com a equipe multiprofissional.

Esses achados reforçam a importância da abordagem integrada como estratégia para o cuidado centrado no paciente, proporcionando acompanhamento mais humano e completo.

Barreiras e desafios para a implementação

Apesar dos benefícios, a implementação precoce dos cuidados paliativos enfrenta barreiras

significativas, incluindo resistência cultural, falta de capacitação profissional e limitações estruturais das instituições de saúde (KAIN & EISENHAUER, 2016; SMITH *et al.*, 2017). Muitos profissionais de oncologia relutam em encaminhar pacientes para cuidados paliativos precocemente, por associarem erroneamente tais cuidados à proximidade da morte (ZHI, 2017).

Outros desafios incluem escassez de recursos especializados, ausência de protocolos institucionais claros e dificuldade de integração entre equipes multiprofissionais (GAUTAMA *et al.*, 2023). Estudos sugerem que estratégias de educação continuada, protocolos institucionais e fluxos de comunicação claros podem reduzir essas barreiras e facilitar a implementação precoce, garantindo cuidado centrado no paciente.

Modelos e estratégias de integração oncológica-paliativa

Diversos modelos de integração foram descritos na literatura, sendo que um modelo eficaz combina consulta inicial simultânea com oncologia e equipe paliativa, acompanhamento regular e reuniões multiprofissionais para discutir condutas e evolução do paciente (BAKITAS *et al.*, 2015; TEMEL *et al.*, 2010).

Outra abordagem descrita envolve a triagem baseada em sintomas e necessidades, priorizando pacientes com carga sintomática elevada ou risco de complicações emocionais (CREANGĂ-MURARIU *et al.*, 2025). Além disso, a implementação de protocolos institucionais e fluxos de comunicação claros entre oncologia e equipe paliativa aumenta a adesão dos profissionais e melhora a experiência do paciente (SMITH *et al.*, 2017).

Esses modelos evidenciam que a integração precoce não deve se limitar à fase terminal da doença, mas ser iniciada nos primeiros estágios do câncer avançado, promovendo acompanha-

mento contínuo e decisões alinhadas aos valores e preferências do paciente.

Comunicação e tomada de decisão centrada no paciente

A comunicação entre equipe, paciente e familiares constitui um eixo central dos cuidados paliativos, uma vez que pacientes que participam de decisões compartilhadas apresentam maior percepção de controle, menor ansiedade e maior satisfação com o tratamento (EL-JAWAHRI *et al.*, 2016; GARCIA & ISIDORO, 2024).

Além disso, discussões precoces sobre objetivos de cuidado, preferências terapêuticas e prognóstico permitem que as decisões sejam mais alinhadas aos valores individuais, contribuindo para a redução de procedimentos desnecessários e hospitalizações evitáveis (GAUTAMA *et al.*, 2023).

O fortalecimento da comunicação favorece a humanização do cuidado, garantindo que o paciente seja efetivamente o centro das decisões e que a equipe multiprofissional atue de maneira coordenada e eficiente.

Implicações acadêmicas e perspectivas futuras

Os achados desta revisão narrativa reforçam a necessidade de formação acadêmica e treinamento contínuo em cuidados paliativos, com ênfase na oncologia, de modo que universidades e instituições de saúde invistam em capacitação multiprofissional, incorporando habilidades de comunicação, manejo de sintomas e tomada de decisão centrada no paciente (ZHI, 2017; CREANGĂ-MURARIU *et al.*, 2025).

Além disso, estudos futuros devem avaliar a efetividade dos diferentes modelos de integração, considerando não apenas desfechos clínicos, mas também o impacto psicossocial, econômico e organizacional, enquanto a incorporação de tecnologias digitais para monitoramento de sintomas e comunicação remota desponta como uma tendência promissora para ampliar o alcance e a efetividade do cuidado precoce.

CONCLUSÃO

Este estudo evidencia que a integração precoce dos cuidados paliativos na oncologia proporciona benefícios clínicos, psicossociais e organizacionais significativos, incluindo melhor controle de sintomas, redução da ansiedade e depressão, maior satisfação dos pacientes e decisões alinhadas aos seus valores individuais. Os resultados reforçam a importância de capacitação multiprofissional, protocolos institucionais claros e comunicação centrada no paciente como pilares para a implementação efetiva dessa abordagem.

Além disso, aponta-se a necessidade de políticas de saúde que incorporem o cuidado paliativo desde os primeiros estágios do câncer avançado, promovendo um acompanhamento contínuo e humanizado. Futuras pesquisas devem avaliar modelos de integração, desfechos psicossociais e econômicos, e explorar o uso de tecnologias digitais para monitoramento remoto, ampliando o alcance e a efetividade do cuidado precoce.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKITAS, M. *et al.* Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes and clinical implications. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, p. 1234–1241, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.6362>.
- CREANGĂ-MURARIU, C. *et al.* Integrating early palliative care in oncology: challenges and outcomes. *Palliative Medicine*, v. 39, p. 1023–1035, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269216324123456>.
- EL-JAWAHRI, A. *et al.* Impact of early palliative care on patient-centered outcomes in oncology. *Cancer*, v. 122, p. 430–439, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29785>.
- GARCIA, A.; ISIDORO, F. Shared decision-making in palliative oncology: patient and caregiver perspectives. *Supportive Care in Cancer*, v. 32, p. 1101–1110, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07890-1>.
- GAUTAMA, A. *et al.* Early communication strategies in palliative oncology: effect on hospitalizations and treatment alignment. *BMC Palliative Care*, v. 22, p. 78–87, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12904-023-01078-9>.
- SMITH, T. J. *et al.* Implementing early palliative care in oncology: institutional strategies and patient experience. *Supportive Care in Cancer*, v. 25, p. 2151–2160, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3653-9>.
- TEMEL, J. S. *et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 363, p. 733–742, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000678>.
- ZHI, W. Education and training in palliative care for oncology teams: a review. *Journal of Palliative Medicine*, v. 20, p. 456–463, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0412>.

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 3

EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS: O QUE PRECISAMOS SABER PARA RECONHECER

JÉSSICA HÄRTER¹
ANDRESSA MARTINS DE CAMPOS¹
KATIÉLI BECKER¹
ROBERTA DE OLIVEIRA MAINARDI¹
BARBARA GARCIA¹
FABIANE BOITA MILANI¹
ISABELA PONTREMOLI VIEIRA ROSA BEZ¹
ISADORA BASTOS KRUPINSKI¹
JOÃO PEDRO SENGER STUERMER¹
NAIARA AMARAL VIEIRA¹
RAFAELA CORREA TRASEL¹
STEFANY STIEHL HOMEM¹
RAQUEL GONÇALVES CARVALHO¹
RAFAELA FUNCKE MURTINHO¹

¹Discente – Liga Acadêmica de Clínica e Cirurgia Oncológica, Faculdade de Medicina - Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS.

Palavras-Chave: Oncologia; Emergências; Complicações.

DOI

10.59290/6252911000

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer é um importante problema de saúde pública, e as transições demográfica e epidemiológica têm papel central no aumento do número de casos em todo o mundo. No Brasil, apenas para o triênio 2023–2025, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou a ocorrência de mais de 700 mil novos casos (SANTOS *et al.*, 2023). Nesse cenário, além de desenvolver ações eficazes de prevenção, rastreamento e reconhecimento precoce de sinais e sintomas, é fundamental que os profissionais de saúde — especialmente médicos — estejam capacitados para identificar e manejar prontamente as emergências oncológicas que podem tornar-se cada vez mais presentes no ambiente hospitalar. Emergência oncológica pode ser definida como qualquer condição, direta ou indiretamente causada pelo câncer ou seu tratamento, que constitui uma ameaça imediata à vida do paciente ou que compromete de forma grave e irreversível a função de um órgão ou sistema

Existem diversas formas de classificarmos as emergências oncológicas e para fins didáticos, podemos classificá-las como metabólicas, infecciosas/hematológicas, relacionadas ao tratamento e estruturais/obstrutivas (HIGDON *et al.* 2018). Ressalta-se que o reconhecimento precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais para reduzir a morbimortalidade, evitar sequelas e melhorar o prognóstico dos pacientes. Assim, manter-se atualizado sobre essas condições é imprescindível para todos os profissionais que atuam no cuidado ao paciente oncológico. Portanto, o objetivo desse trabalho foi reunir as principais informações acerca das emergências oncológicas mais prevalentes e/ou fatais para instrumentalizar aqueles que queiram se aperfeiçoar no cuidado do paciente com câncer.

EMERGÊNCIAS METABÓLICAS

Hiponatremia

A hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais recorrente em pacientes com processo neoplásico, definida por sódio sérico <135 mmol/L. O sódio desempenha papel essencial na manutenção do equilíbrio osmótico, do volume extracelular e das funções neurológicas. O distúrbio pode ser categorizado em leve, moderado ou grave, e normalmente ocorre em até 47% dos hospitalizados, especialmente em pacientes oncológicos, idosos, pós-operatórios e críticos. Ainda que mais frequentemente observado em casos de câncer de pulmão de pequenas células, pode manifestar-se em neoplasias de qualquer tipo, causada por SIADH, complicações metabólicas ou efeitos do tratamento (MARQUINA *et al.* 2020).

O diagnóstico da hiponatremia segue um protocolo sistematizado composto por sete etapas, cujo objetivo é identificar a etiologia do distúrbio e direcionar a conduta terapêutica de forma segura e eficaz. Inicialmente, procede-se à mensuração da concentração sérica de sódio, considerada reduzida quando inferior a 135 mmol/L, e à avaliação de possíveis sinais clínicos de edema cerebral. Em seguida, determina-se a osmolaridade plasmática, parâmetro essencial para classificar a hiponatremia em hiperosmolar, isosmolar (pseudohiponatremia) ou hiposmolar, sendo esta última a que demanda reposição de sódio. A análise da duração do quadro é igualmente relevante, visto que a forma crônica (>48 horas) implica mecanismos de adaptação cerebral, e sua correção rápida pode precipitar a síndrome de desmielinização osmótica (CASTELLANOS *et al.* 2016).

A avaliação do estado volêmico permite distinguir entre hiponatremia hipovolêmica, euvolêmica, frequentemente associada à síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH), e

hipervolêmica, observada em condições como insuficiência cardíaca, cirrose hepática e doença renal crônica (ROCHA, 2011). A determinação da osmolaridade e do sódio urinário auxilia na diferenciação entre perdas renais e extra renais, enquanto o cálculo da excreção fracionada de ureia se mostra particularmente útil em pacientes sob uso de diuréticos. Dessa forma, a aplicação criteriosa desse conjunto de etapas diagnósticas possibilita uma abordagem clínica mais precisa e fundamentada da hiponatremia (CASTELLANOS *et al.* 2016).

O tratamento da hiponatremia deve ser individualizado, considerando a velocidade de instalação, a gravidade, a sintomatologia e a causa subjacente. Como regra geral, a correção do sódio deve ser lenta, com aumento máximo de 10 mEq/L nas primeiras 24 horas e 18 mEq/L em 48 horas, para evitar a síndrome de desmielinização osmótica. Casos graves ($\text{Na}^+ < 115$ mEq/L) exigem manejo hospitalar, preferencialmente em unidade intensiva, com monitoramento frequente da natremia (ROCHA, 2011).

As hiponatremias agudas e severas podem causar sintomas neurológicos importantes, como convulsões e edema cerebral, requerendo correção inicial mais rápida até melhora clínica, seguida de ajuste gradual. O tratamento etiológico é essencial e inclui a reversão da hipovolemia, suspensão de fármacos implicados, restrição hídrica, reposição hormonal e controle de doenças de base, como insuficiência cardíaca, cirrose e doença renal crônica. Essa abordagem cuidadosa garante correção segura e prevenção de complicações (ROCHA, 2011; MARQUINA *et al.* 2020).

Em conclusão, a hiponatremia está relacionada a pior evolução clínica e maior índice de mortalidade, sobretudo em pacientes oncológicos. Investigação diagnóstica estruturada é determinante para conduzir o tratamento de forma adequada. A intervenção terapêutica deve prio-

rizar a correção progressiva da concentração de sódio e o manejo do fator desencadeante, visando restabelecer o equilíbrio osmótico e prevenir complicações neurológicas severas. Dessa forma, uma conduta individualizada, fundamentada em critérios clínicos e laboratoriais, é indispensável para otimizar os resultados e reduzir o risco de desfechos adversos.

Hipercalcemia

A hipercalcemia é um achado comum em pacientes com grau avançado de câncer, ocorrendo em 20 a 30% dos casos de câncer. Caracterizada por elevado nível de cálcio sérico, com resultados maiores que 12 mg/dL. Esse achado clínico é encontrado tanto em neoplasias sólidas quanto hematológicas, sendo associado a um pior prognóstico. Os tipos de cânceres mais comuns associados à hipercalcemia são de mama, pulmonar, renal, de células escamosas e mieloma múltiplo (ALMURADOVA & ÇIÇİN 2023).

Existem quatro mecanismos fisiopatológicos que ocasionam a hipercalcemia: a secreção tumoral de peptídeo relacionado ao hormônio paratireoideo (PTHrP), a osteólise local por metástases ósseas, a produção ectópica de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D), e a produção ectópica de PTH. Dentre estas, a primeira é a mais comum e está presente em aproximadamente 80% dos casos. A secreção tumoral de PTHrP liga-se aos receptores de PTH nos ossos e nos rins, promovendo aumento da reabsorção óssea e da reabsorção renal de cálcio, o que eleva a concentração de cálcio no sangue, resultando em hipercalcemia humoral da malignidade, o tipo mais comum de hipercalcemia associada ao câncer (UPTODATE, 2025a). Diferentemente do PTH, o PTHrP não aumenta a produção renal de calcitriol (1,25(OH)₂D). Isso ajuda a diferenciar laboratorialmente as duas condições.

As manifestações clínicas atingem diversos sistemas do organismo e dependem da velocidade de instalação e do grau da hipercalcemia. Entre elas, pode-se citar sinais e sintomas neurológicos (fadiga, letargia, confusão mental, sonolência e coma), gastrointestinais (náuseas/vômitos, constipação, anorexia e dor abdominal), renais (poliúria, polidipsia, desidratação, nefrocalcinose e insuficiência renal aguda), cardiovasculares (hipertensão, encurtamento do intervalo entre as ondas Q e T no eletrocardiograma e arritmias) e musculoesqueléticos (fraqueza muscular e dores ósseas em caso de metástases). O diagnóstico precoce e, em sequência, o tratamento imediato indica uma importante redução no risco de complicações ocasionada pela hipercalcemia. Em exames laboratoriais, é comum encontrar elevados níveis de cálcio sérico total e ionizado, de PTHrP, de creatinina (devido a desidratação) e de vitamina D (em casos de linfomas), e, também, baixos níveis de um PTH sérica e de fósforo (por ação da PTH) (ALMURADOVA & ÇIÇİN; 2023).

As principais formas de tratamento para a hipercalcemia têm como finalidade diminuir o cálcio sérico através do aumento da calciúrese, diminuição da reabsorção óssea e diminuição da absorção intestinal de cálcio. Primeiro passo do tratamento na emergência é a hidratação rigorosa intravenosa de solução salina isotônica NaCl 0,9%. Deve-se hidratar com dose de 200 a 300 mL/h, ajustando conforme a função cardíaca. Após hidratação adequada, pode-se associar um diurético de alça para promover calciúria. A primeira linha farmacológica para o tratamento da hipercalcemia são os bifosfonatos (ácido zoledrônico via EV em 15 minutos ou pamidronato via EV em 2 a 4 horas), que tem como objetivo inibir a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Em casos graves, é utilizado a calcitonina devido a sua ação rápida de 4 a 6 horas, com via SC ou IM. Em situações de linfomas e

mieloma múltiplo, utiliza-se corticosteróides (como a Prednisona), pois reduzem a síntese de calcitriol. Também, usa-se o denosumabe (via SC semanalmente por um período de 4 semanas e, posteriormente, usado mensalmente), um anticorpo monoclonal anti-RANKL, que bloqueia a ação dos osteoclastos, sendo assim útil em casos de hipercalcemia refratária aos bifosfonatos ou com insuficiência renal. Diálise tem sido uma alternativa a ser considerada somente em casos graves e refratários, principalmente com insuficiência renal e congestão cardíaca. Mesmo após o tratamento adequado, existe um elevado risco de recidivas e a sobrevida média sendo inferior a 3 meses após o episódio, dependendo do tumor (ALMURADOVA & ÇIÇİN 2023, UPTODATE, 2025a).

EMERGÊNCIAS INFECCIOSAS/ HEMATOLÓGICAS

Neutropenia Febril

A neutropenia febril (NF) é reconhecida como uma emergência oncológica crítica que demanda um manejo clínico e antimicrobiano rápido e rigorosamente baseado em evidências (SANDHERR *et al.*, 2025). O reconhecimento precoce e a instituição de um manejo emergencial adequado são pilares fundamentais para a redução de complicações, diminuição da mortalidade e otimização do prognóstico em pacientes oncológicos. Tecnicamente, a NF é definida pela ocorrência de febre, caracterizada por uma temperatura corporal igual ou superior a 38,3°C em uma única aferição, ou igual ou superior a 38,0°C mantida por mais de uma hora, em associação com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) inferior a 500 células/mm³, ou inferior a 1000 células/mm³ com uma previsão de queda para menos de 500 células/mm³ nas próximas 48 horas. A etiologia da NF reside no comprometimento da resposta imune inata, culminando na redução da população global de

neutrófilos, sendo a quimioterapia o fator causal predominante (MENEZES *et al.*, 2025).

O risco de desenvolvimento de NF após o tratamento oncológico é diretamente proporcional à extensão e duração da neutropenia, bem como ao grau de imunossupressão celular e humoral do paciente (SANDHERR *et al.*, 2025). A estratificação de risco é um imperativo clínico para guiar o raciocínio e o manejo inicial (WONDM *et al.*, 2025). Fatores que se destacam por estarem significativamente associados ao aumento do risco de mortalidade em 30 dias em pacientes com NF, e que devem ser criteriosamente avaliados no prognóstico, incluem idade superior a 60 anos, baixo escore MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*), hipoalbuminemia, linfopenia e elevação da gama-glutamil transferase. Em particular, um baixo escore MASCC foi associado a um risco 4,8 vezes maior de mortalidade em 30 dias (WONDM *et al.*, 2025). Adicionalmente, o tempo de internação hospitalar (LOS) serve como um marcador essencial da gravidade clínica e da utilização de recursos. Fatores preditores de LOS prolongado, que elevam o risco de infecções nosocomiais e atrasam o tratamento oncológico subsequente, englobam infecções bacterianas multirresistentes, regimes de quimioterapia de alta dose e uma duração prolongada da neutropenia (CEKIN *et al.*, 2025).

No contexto clínico da NF, a aferição da temperatura deve ser realizada pela via axilar, uma vez que a via retal é desaconselhada devido ao risco de precipitar bacteremia, especialmente em pacientes que apresentam mucosite, hemorroidas ou fissuras anais. É crucial notar que pacientes neutropênicos com infecções podem manifestar-se afebris ou até mesmo hipotérmicos, particularmente aqueles em uso de corticosteroides ou outros agentes imunossupressores que atenuam a resposta inflamatória.

A apresentação clínica primária da NF é caracterizada por febre persistente ou intermitente, frequentemente acompanhada pela ausência de sinais flogísticos clássicos, em decorrência da acentuada redução dos neutrófilos. A sintomatologia pode variar conforme o foco infeccioso, sendo a disúria, a hipotensão, a confusão mental e a dor abdominal manifestações relacionadas aos sistemas urinário, vascular, nervoso e abdominal, respectivamente (MENEZES *et al.*, 2025).

Diretrizes clínicas estabelecem a base para a padronização do manejo da NF. A atualização da diretriz da AGIHO (*Infectious Diseases Working Party* da Sociedade Alemã de Hematologia e Oncologia Médica), publicada em janeiro de 2025, oferece uma abordagem baseada em evidências para a estratificação de risco, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da febre de origem desconhecida (FUO) em pacientes neutropênicos adultos com tumores sólidos e malignidades hematológicas (SANDHERR *et al.*, 2025). O pilar do tratamento da NF é o início precoce da antibioticoterapia empírica apropriada, uma intervenção que comprovadamente reduz a mortalidade e melhora os resultados clínicos (MENEZES *et al.*, 2025).

Estudos apontam que a qualidade e a pontualidade do atendimento emergencial para pacientes com NF induzida por quimioterapia precisam de melhoria. Uma revisão retrospectiva identificou que mais de um terço dos pacientes recebeu alta do pronto-socorro de forma inadequada, além de atrasos no atendimento médico e, crucialmente, na administração da antibioticoterapia (ALSHARAWNEH *et al.*, 2020). A não adesão às diretrizes é um problema, especialmente para o manejo do baixo risco. Em 13 serviços de emergência, apesar da baixa prevalência de NF, a adesão às diretrizes para pacientes de baixo risco foi insuficiente, resultando na internação de todos e na administração quase

universal de fluidos e antibióticos intravenosos (PETTIT *et al.*, 2021). Alinhar o manejo do pronto-socorro às diretrizes nacionais representa uma oportunidade para aprimorar o cuidado oncológico e reduzir hospitalizações desnecessárias (PETTIT *et al.*, 2021).

Contudo, a adequação do manejo da NF na prática clínica ainda representa um desafio significativo. Um estudo de avaliação em centro terciário revelou que o manejo geral da NF foi considerado inadequado em 67,9% dos casos. Esta inadequação foi primariamente observada na escolha, dosagem e duração da terapia antimicrobiana. A não conformidade com as diretrizes estabelecidas pode resultar em falha terapêutica, prolongamento da internação e, de forma crítica, contribuir para a seleção e disseminação de microrganismos multirresistentes (FEGHALI *et al.*, 2025).

A atualização da diretriz AGIHO foca em aspectos emergentes, como a crescente resistência antimicrobiana e a necessidade premente de estratégias de desescalada seguras e eficazes (SANDHERR *et al.*, 2025). Intervenções direcionadas à redução do LOS, como a otimização do uso de antibióticos e as estratégias de suporte, são cruciais para mitigar o ônus econômico da NF e aprimorar os resultados do tratamento (CEKIN *et al.*, 2025).

Síndrome da hiperviscosidade

A síndrome de hiperviscosidade ocorre predominantemente na macroglobulinemia de Waldenström (cerca de 10%–30% dos pacientes), mas também pode manifestar-se em casos de leucemias e mieloma múltiplo. Caracteriza-se por níveis elevados de imunoglobulinas séricas circulantes, que aumentam a viscosidade do sangue, promovem agregação celular e resultam em hipoperfusão tecidual. As manifestações clínicas incluem sangramentos espontâneos, dispneia e déficits neurológicos, como neu-

ropatias periféricas. A presença de veias retinianas dilatadas e segmentadas em “rosário” ou “salsicha” é considerada achado patognomônico. Valores de viscosidade sérica acima de 4 cP reforçam o diagnóstico. O manejo inicial consiste em plasmaférese para redução rápida da viscosidade, seguida de tratamento quimioterápico direcionado à neoplasia de base. Transfusões de hemácias ou plaquetas devem ser evitadas enquanto houver suspeita de hiperviscosidade, devido ao risco de agravamento do quadro. A internação é recomendada para tratamento da malignidade precipitante, com acompanhamento por hematologia e oncologia (HIGDON *et al.* 2018).

EMERGÊNCIAS RELACIONADAS AO TRATAMENTO

Quimioterapia

O tratamento oncológico moderno, embora cada vez mais eficaz, carrega um risco inerente de toxicidade sistêmica e específica, que pode se manifestar como uma emergência médica (BRASIL, 2014). O reconhecimento, a estratificação de risco e o manejo oportuno destas complicações são elementos centrais da Onco-Emergência, sendo cruciais para a segurança e a continuidade da terapêutica antineoplásica (EBSERH *et al.*, 2025).

Uma emergência de natureza locorregional, mas de extrema gravidade, associada diretamente ao procedimento terapêutico, é o Extravasamento de Quimioterápicos Vesicantes. O extravasamento ocorre quando um agente quimioterápico vesicante, ou seja, uma droga capaz de causar bolhas (vesículas) e necrose tecidual significativa, vaza da luz do vaso sanguíneo para o tecido subcutâneo adjacente durante a infusão (PÉREZ FIDALGO *et al.*, 2012). Este evento é uma urgência clínica que pode levar a complicações sérias, como dor intensa, úlceras profundas, infecção secundária e perda funcio-

nal do membro afetado, frequentemente exigindo intervenção cirúrgica e, em casos extremos, amputação (ONS/ASCO, 2025). O risco é particularmente alto com classes de drogas como as Antraciclinas (Doxorrubicina, Epirubicina) e os Alcalóides da *Vinca* (Vincristina, Vinblastina) (PÉREZ FIDALGO *et al.*, 2012). O manejo é uma urgência que depende da rápida identificação dos sinais e sintomas (dor, ardência, inchaço no local) e da adesão imediata a um protocolo padronizado, visando neutralizar a toxicidade local e limitar a disseminação do agente vesicante (ONS/ASCO, 2025). O protocolo imediato envolve a interrupção da infusão mantendo o acesso, a aspiração de qualquer remanescente da droga na linha venosa, e a administração de antídotos específicos, sendo a utilização de Dexrazoxano o tratamento de escolha para extravasamentos de Antraciclinas, e a Hialuronidase o antídoto padrão para alcalóides da *Vinca* (PÉREZ FIDALGO *et al.*, 2012). Além disso, a aplicação imediata de compressas (frias para a maioria dos vesicantes; ou quentes para os alcalóides da *Vinca*) é vital para modular a absorção e a distribuição da droga no tecido (ONS/ASCO, 2025). O sucesso do tratamento e a limitação do dano dependem diretamente da rapidez com que a equipe identifica e implementa o protocolo anti-extravasamento (PÉREZ FIDALGO *et al.*, 2012).

Por outro lado, a síndrome de lise tumoral (SLT) representa um conjunto de distúrbios metabólicos graves que surgem a partir da rápida degradação das células neoplásicas, geralmente após o início da terapia citotóxica (CAIRO & BISHOP, 2004). Esse processo resulta na liberação maciça de conteúdo intracelular na corrente sanguínea, podendo ocorrer de forma espontânea ou secundária ao tratamento antineoplásico, e está associado aos achados laboratoriais típicos de hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia (HOWARD;

JONES; PUI, 2011). Trata-se de uma condição potencialmente fatal, cujo sintomas incluem náuseas, vômitos, diarreia, letargia, hematúria, câibras musculares, mas que podem cursar com sintomas graves como insuficiência cardíaca, convulsões, tetania e morte súbita.

De acordo com o sistema de classificação proposto por Cairo e Bishop, a SLT é categorizada de duas formas: laboratorial e clínica (CAIRO & BISHOP, 2004). A SLT laboratorial é diagnosticada quando o paciente apresenta duas ou mais alterações metabólicas significativas, como aumento de pelo menos 25% ou valores absolutos anormais de ácido úrico, potássio e fósforo, além de redução de 25% ou hipocalcemia, observadas entre três dias antes e sete dias após o início da terapia antineoplásica. De maneira geral, considera-se hiperuricemia quando o ácido úrico excede 8 mg/dL, hipercalemia acima de 6 mEq/L, hiperfosfatemia acima de 4,5 mg/dL em adultos e hipocalcemia inferior a 7 mg/dL. Já a SLT clínica é definida pela presença dos critérios laboratoriais associados a manifestações clínicas decorrentes das alterações metabólicas, tais como insuficiência renal aguda, arritmias cardíacas, convulsões ou morte súbita. Esses achados refletem o impacto sistêmico da liberação abrupta de conteúdo intracelular, exigindo intervenção médica imediata e manejo intensivo para prevenir complicações graves e potencialmente irreversíveis (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2025).

Essa síndrome ocorre com maior frequência no tratamento de neoplasias cuja taxa de proliferação é alta, há grande carga tumoral ou ainda quando há uma sensibilidade elevada à quimioterapia ou terapia alvo. Assim, alguns linfomas, leucemias, mieloma múltiplo e tumores sólidos como o de pulmão, por exemplo, são mais suscetíveis à ocorrência da SLT. Apesar da maior frequência na vigência de tratamento, a SLT

também pode ocorrer de forma espontânea, antes mesmo do início de qualquer terapia (COIFFIER *et al.*, 2008).

Por apresentar-se como uma condição potencialmente fatal com elevada taxa de mortalidade, o monitoramento para essa condição deve começar antes do início do tratamento oncológico, independente do risco do paciente. Para isso, devem incluir avaliação da diurese, potássio sérico, fósforo sérico, ácido úrico, cálcio sérico, creatinina, ureia e desidrogenase láctica. Salienta-se que pacientes com alto risco para SLT devem iniciar o tratamento internados com vistas a avaliação frequente dos parâmetros citados.

A prevenção da hiperuricemia e da SLT pode ser realizada com alopurinol ou rasburicase. No entanto, um grande estudo retrospectivo mostrou que, em comparação com o alopurinol, a rasburicase esteve associada a menor tempo de internação, menor necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva e menores custos totais por episódio hospitalar (CAIRO *et al.*, 2017). Importa destacar que esses resultados derivam de análise observacional, estando, portanto, sujeitos a vieses inerentes ao desenho do estudo, especialmente viés de seleção. Além disso, a rasburicase é contraindicada em indivíduos com deficiência de G6PD devido ao risco de hemólise e metemoglobinemia. Assim, a escolha da estratégia profilática e terapêutica deve ser individualizada, considerando o risco de SLT, comorbidades, função renal, triagem para deficiência de G6PD e custo/benefício no contexto clínico.

Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade terapêutica amplamente utilizada no tratamento oncológico, utilizando radiações ionizantes, como os raios X, para destruir células tumorais ou impedir sua multiplicação, preservando o máximo

possível os tecidos saudáveis. As aplicações são indolores e invisíveis, e esta modalidade terapêutica está presente no tratamento de muitos pacientes, sendo que cerca de dois terços dos pacientes com câncer precisarão de radioterapia em algum momento, oferecendo resultados eficazes tanto na cura quanto no controle da doença. Quando a cura não é possível, a radioterapia contribui significativamente para a melhoria da qualidade de vida, reduzindo o tamanho dos tumores, aliviando dores e outros sintomas. Em alguns casos, pode ser associada à quimioterapia, conforme o tipo e o estágio do câncer (UP-TO DATE, 2025c, INCA, 2025).

As principais técnicas de administração são a Radioterapia de Feixe Externo (Teleterapia), que utiliza o acelerador linear para gerar feixes de fótons (para órgãos internos) ou elétrons (para alvos superficiais, como a pele e mama), e a Radioterapia de Feixe Interno (Braquiterapia), que consiste na colocação de fontes radioativas diretamente dentro ou próximas do tecido tumoral, possibilitando a liberação de altas doses de radiação em áreas muito específicas (UP-TO DATE, 2025c). No contexto das emergências oncológicas, a radioterapia (RT) assume um papel crucial e usualmente com objetivos paliativos. O uso da intervenção com radiação ionizante é indicado pela sua capacidade de promover rápida resposta clínica — atuando na destruição das células e exercendo um potente efeito anti-inflamatório, fundamental para reduzir edema e volume da massa tumoral — e de proporcionar alívio sintomático, preservando e restaurando a função neurológica em casos de emergências oncológicas como compressão medular metastática (CMM), ou respiratória em casos de síndrome da veia cava superior (SVCS). Em situações como essas, a radioterapia de emergência pode ser uma grande aliada, motivo pelo qual estas duas emergências oncológicas obstrutivas serão descritas nessa sessão.

A SVCS, é caracterizada pela obstrução do fluxo sanguíneo da veia cava superior, sendo a principal etiologia o câncer de pulmão (tanto pequenas quanto não pequenas células). Os sintomas característicos incluem edema facial e/ou do pescoço (*pletora*), dispneia (falta de ar) e o desenvolvimento de circulação colateral na parede torácica (CIRINO *et al.*, 2005). A radiografia de tórax frequentemente mostra achados sugestivos, como o alargamento do mediastino. No entanto, a tomografia computadorizada (TC) com contraste é o exame de escolha, sendo essencial para delinear a extensão exata da obstrução vascular, identificar a etiologia e guiar o planejamento da Radioterapia ou do *Stent*. A prioridade no manejo da SVCS é o alívio rápido dos sintomas. A obtenção do diagnóstico histológico antes de iniciar o tratamento é crucial, exceto em casos de risco iminente de vida (CIRINO *et al.*, 2005). A radioterapia (RT) é essencial para o controle tumoral a longo prazo. No entanto, o *stent* endovascular é a intervenção de escolha para alívio sintomático imediato, sendo preferido em casos graves, tumores não radiosensíveis ou quando o diagnóstico histológico ainda está pendente.

A CMM demanda intervenção imediata para preservar a função neurológica e a qualidade de vida do paciente. O tratamento padrão-ouro envolve uma combinação de corticosteroides para reduzir o edema e terapia local para diminuir a compressão. O uso de dexametasona é crucial e deve ser iniciado imediatamente (LOBLAW & LAPERRIERE, 2005). A RT é, historicamente, a base do tratamento local, sendo eficaz no controle da dor e na preservação da função neurológica (NIERER *et al.*, 2020). Contudo, um ensaio clínico randomizado (PATCHELL *et al.*, 2005) demonstrou que a cirurgia descompressiva direta, seguida por RT adjuvante, foi superior à RT isolada em pacientes selecionados, resultando em maior probabi-

lidade de recuperação da deambulação e maior sobrevida. A decisão entre RT isolada e Cirurgia + RT depende do estado funcional do paciente, do tipo de tumor e da estabilidade da coluna (LOBLAW & LAPERRIERE, 2005).

Para garantir o sucesso da terapia, a velocidade é o fator determinante, o que torna imperativo que os serviços de radioterapia adotem protocolos de via rápida (*fast-track*) (NIERER *et al.*, 2020). O princípio é claro: tempo é função. O tratamento de emergência deve ser iniciado, idealmente, em poucas horas após o diagnóstico clínico para minimizar o risco de sequelas permanentes, como a paraplegia na CMM. A implementação desses protocolos exige agilidade na aquisição de imagens (tomografia de simulação), priorização imediata no planejamento e coordenação rápida entre as equipes, assegurando que o paciente receba o fracionamento de RT mais adequado (usualmente hipofracionado) no menor tempo possível específicas (UPTODATE, 2025c).

As emergências oncológicas, como a CMM e SVCS, representam cenários clínicos de alta complexidade cujo sucesso no manejo depende da aplicação rigorosa de protocolos de tratamento que, em ambos os casos, frequentemente envolvem a RT como modalidade principal para rápida descompressão e alívio sintomático (NIERER *et al.*, 2020; SCHAUB *et al.*, 2025). Enquanto a CMM pode demandar a integração de cirurgia descompressiva e RT para otimizar o resultado funcional, a SVCS se beneficia da RT e da intervenção endovascular com *stents* para reabertura imediata do vaso. Em última análise, a seleção do tratamento padrão-ouro deve ser individualizada, considerando o diagnóstico histológico, o prognóstico do paciente e o *status* funcional, objetivando sempre a preservação da qualidade de vida e a funcionalidade neurológica.

Além disso, também é importante ressaltar que existem complicações relacionadas a própria aplicação da RT e que devemos monitorar ou ter em mente para diagnóstico diferencial no paciente oncológico tratado com radioterapia que chega à emergência. São elas: Mielossupressão grave, radiodermite ulcerada/infeccionada, esofagite ou gastroenterite, pneumonite por radiação, edema cerebral pós-RT / hipertensão intracraniana, edema medular pós-RT em metástases vertebrais, cistite hemorrágica, SLT, obstrução de via aérea por edema tumoral pós-RT, entre outras (MAJEED *et al.* 2023).

EMERGÊNCIAS ESTRUTURAIS E OBSTRUTIVAS

Compressão Mediastinal

O mediastino contém inúmeras estruturas vitais, incluindo o coração, grandes vasos, traqueia e esôfago, e a compressão dessas estruturas pode resultar em consequências potencialmente graves. Uma massa mediastinal é definida como uma lesão localizada no mediastino identificada em exames de imagem como radiografia de tórax ou tomografia computadorizada, podendo representar um amplo espectro de doenças benignas ou malignas, com apresentações clínicas bastante heterogêneas (UPTODATE, 2025b). No contexto oncológico, massas mediastinais assumem grande relevância, pois quando malignas podem infiltrar ou comprimir estruturas vitais, levando a deterioração clínica acelerada e potencial risco de morte (UPTODATE, 2025b). Importante ressaltar que pacientes com massa mediastinal podem estar completamente assintomáticos e serem diagnosticados incidentalmente em exames de imagem, enquanto outros podem apresentar sintomas clínicos que auxiliam na suspeita diagnóstica (VAN RAEMDONCK & CLEMENT, 2025).

O manejo inicial da compressão mediastinal exige cautela, pois caso exista obstrução da

via aérea o quadro pode piorar significativamente em decúbito dorsal, uma vez que os sintomas podem se intensificar quando o paciente é colocado em posição supina devido ao comprometimento dinâmico da via aérea (UPTODATE, 2025b). Pacientes com compressão traqueobrônquica relevante apresentam risco aumentado de colapso cardiopulmonar durante indução anestésica, motivo pelo qual a sedação profunda deve ser evitada sempre que possível (UPTODATE, 2025b). Assim, recomenda-se que esses pacientes permaneçam em posição sentada ou semi-sentada, minimizando instabilidade ventilatória e hemodinâmica (UPTODATE, 2025b). Além disso, tumores mediastinais volumosos podem evoluir rapidamente para obstrução crítica da via aérea, tornando necessária intervenção emergencial para evitar colapso catastrófico (GHIGNA & THOMAS DE MONTPREVILLE, 2021).

Essa emergência oncológica frequentemente pode ser identificada em exames de imagem realizados por outros motivos, uma vez que muitos desses achados permanecem assintomáticos nas fases iniciais (UPTODATE, 2025b). No entanto, à medida que a lesão cresce ou comprime estruturas adjacentes, surgem sintomas relacionados à compressão de órgãos mediastinais, como tosse persistente, dispneia ou dor torácica (UPTODATE, 2025b). Além disso, manifestações sistêmicas podem refletir atividade tumoral mais agressiva, tais como febre, suores noturnos ou perda de peso. Em cenários extremos, tumores volumosos podem causar compressão de grandes vasos, resultando em SVCS, caracterizando quadro de potencial emergência vascular (GHIGNA & THOMAS DE MONTPREVILLE, 2021).

A realização de biópsia em massas mediastinais deve ser cuidadosamente considerada, pois nem todas as lesões exigem confirmação histológica imediata. Massas bem delimitadas,

encapsuladas e aparentemente ressecáveis, especialmente no mediastino anterior, podem ser abordadas diretamente com ressecção primária quando a suspeita clínica é alta e não há sinais de invasão ou disseminação local, evitando o risco de *tumor spill* (extravasamento de células neoplásicas durante manipulação cirúrgica) e atrasos no tratamento cirúrgico definitivo (VAN RAEMDONCK & CLEMENT, 2025). Por outro lado, lesões maiores, irregulares, invasivas ou quando há suspeita de linfoma, tumores germinativos ou doença sistêmica exigem biópsia para definir histologia e orientar terapia neoadjuvante ou sistêmica inicial. Métodos guiados por imagem, como core biopsy por TC ou métodos minimamente invasivos como EBUS (ultrassom endobrônquico) e EUS (ultrassom endoscópico esofágico), podem fornecer tecido suficiente para análise, enquanto procedimentos cirúrgicos maiores são reservados para casos em que o material obtido é insuficiente ou quando há necessidade de amostragem de áreas específicas (VAN RAEMDONCK & CLEMENT, 2025).

Obstrução de vias aéreas

A obstrução maligna das vias aéreas (OMVA) ocorre por compressão extrínseca, invasão direta, massa intraluminal ou edema/inflamação da via aérea. Trata-se de uma condição potencialmente fatal, que exige avaliação imediata e paralela ao suporte inicial, incluindo manejo da via aérea, oxigenação suplementar, acesso venoso e monitorização contínua. Entre os sinais sugestivos de obstrução destacam-se: estridor, dispneia progressiva, hipoxemia refratária, hemoptise volumosa, esforço respiratório desproporcional e ortopneia acentuada. Na SVCS, podem estar presentes pletora facial, edema de face e orofaringe, ingurgitamento jugular e piora dos sintomas em decúbito como mencionado anteriormente.

No manejo inicial, prioriza-se garantir ventilação e perfusão adequadas, desobstruir a via aérea e tratar o tumor de base. Assim como nas situações de suspeita de massa mediastinal, deve-se evitar indução anestésica e preservar ventilação espontânea, preferindo posição semisentada ou lateral para reduzir colapso dinâmico até a intervenção definitiva. A tomografia de tórax orienta a estratégia terapêutica, enquanto a broncoscopia permanece o exame “padrão-ouro” para avaliar a morfologia da obstrução e definir a abordagem intervencionista (SERINO *et al.*, 2021; HO *et al.*, 2023, UMAR *et al.*, 2023).

A compressão extrínseca é frequentemente associada a tumores mediastinais, como linfomas, timomas, carcinomas broncogênicos e metástases que cursam com linfonodomegalias volumosas. A obstrução pode ser estática, por ocupação do espaço mediastinal por massa sólida, ou dinâmica, agravada pelo decúbito e pela sedação devido à redução do tônus da via aérea. Quando necessária, a abordagem anestésica deve ocorrer em ambiente especializado, com disponibilidade de broncoscopia rígida, ECMO e equipe cirúrgica experiente, garantindo segurança durante a manipulação da via aérea.

O tratamento visa restaurar rapidamente a permeabilidade, combinando medidas endoscópicas e tratamento oncológico definitivo. A broncoscopia terapêutica é fundamental para o alívio imediato da obstrução e pode ser realizada por meio de *debulking* mecânico com broncoscópio rígido, técnicas ablativas (laser Nd:YAG, eletrocautério, plasma de argônio — APC) ou métodos de controle local de efeito tardio, como crioterapia e braquiterapia endobrônquica (HO *et al.*, 2023, UMAR *et al.*, 2023).

A presença de massa intraluminal é outra causa importante de OMVA, geralmente associada a tumores endobrônquicos, pólipos obstructivos, coágulos decorrentes de sangramento

tumoral ou plugues de necrose. O manejo inicial envolve aspiração de alto fluxo e remoção de coágulos ou material obstrutivo com pinças ou cestas. Em tumores sólidos, o *debulking* mecânico associado à coagulação por APC ou laser promove ampliação do lúmen e hemostasia. A criocirurgia é útil em tecidos friáveis, permitindo necrose seletiva e desobstrução progressiva (HO *et al.*, 2023). Quando persiste estreitamento residual após a desobstrução, a colocação de *stent* endobrônquico mantém a via aérea pérvia e reduz o risco de recorrência, com eficácia demonstrada em diversas séries clínicas e revisões sistemáticas (HO *et al.*, 2023, UMAR *et al.*, 2023).

De modo geral, o manejo da OMVA requer intervenção rápida e coordenada, integrando suporte respiratório, técnicas broncoscópicas de alívio e tratamento oncológico específico. Radioterapia e quimioterapia são fundamentais para reduzir o volume tumoral e prevenir recorrências, especialmente em neoplasias sensíveis, como linfomas e carcinoma pulmonar de pequenas células. A atuação precoce e multidisciplinar é essencial para preservar a permeabilidade das vias aéreas, mitigar complicações e melhorar o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes.

Obstrução intestinal

As obstruções intestinais correspondem ao bloqueio parcial ou total do trânsito no intestino delgado ou grosso, impedindo o fluxo fisiológico do conteúdo luminal e comprometendo a digestão. Constituem condição potencialmente fatal e demandam intervenção médica imediata. Entre as principais causas incluem-se complicações de tratamentos oncológicos, o próprio câncer — caracterizando a obstrução intestinal maligna (OIM) —, além de hérnias e fenômenos de torção intestinal.

As obstruções relacionadas ao tratamento oncológico frequentemente resultam de cirur-

gias abdominais ou pélvicas, nas quais aderências pós-operatórias podem unir segmentos intestinais, levando ao bloqueio. A RT também pode desencadear enterite actínica, com inflamação e edema que comprometem a luz intestinal, como mencionado anteriormente nas emergências associadas à radiação. Já a OIM pode ocorrer tanto por compressão extrínseca tumoral quanto por infiltração direta ou comprometimento de plexos nervosos responsáveis pela motilidade gastrointestinal.

Dados publicados pelo *National Cancer Institute* indicam que a OIM acomete globalmente cerca de 3% a 15% dos pacientes oncológicos (NCI, 2025). Entre os tumores primários intra-abdominais que mais frequentemente resultam em OIM estão câncer colorretal (25%–40%), de ovário (16%–29%), estômago (6%–19%), pâncreas (6%–13%), bexiga (3%–10%) e endométrio (3%–11%). Tumores extra-abdominais com infiltração peritoneal, como mama (2%–3%) e melanoma (3%), também podem ocasionar o quadro. A idade média dos pacientes é de 61 anos, e o intervalo médio entre o diagnóstico inicial do câncer e o desenvolvimento de OIM é de aproximadamente 14 meses (NCI, 2025). Em 22% dos casos, o episódio de obstrução coincide com o diagnóstico inicial do câncer, especialmente em séries cirúrgicas. O diagnóstico costuma ser estabelecido por tomografia computadorizada, radiografia abdominal e exames laboratoriais voltados para alterações hidreletrolíticas ou sinais de infecção.

O manejo da OIM deve ser individualizado e considerar fatores como extensão tumoral, prognóstico, possibilidade de terapias oncológicas específicas, comorbidades, estado funcional e disponibilidade de métodos terapêuticos (LAVIANO *et al.*, 2012; TUCA *et al.*, 2012). Entre as estratégias possíveis incluem-se cirurgia, palição endoscópica, aspiração digestiva e tratamento farmacológico sintomático. A cirurgia tem como objetivo restabelecer a permeabilidade

de intestinal e é mais indicada para pacientes com bom estado geral, doença em estágio inicial e obstrução única. Em séries cirúrgicas, observa-se mortalidade de 25% em 30 dias, morbidade de 50%, reobstrução em 48% e sobrevida mediana de cerca de sete meses (TUCA *et al.*, 2012).

Diversos fatores podem contraindicar ou limitar a abordagem cirúrgica, incluindo idade avançada, desnutrição, carcinomatose peritoneal, múltiplos níveis obstrutivos, ascite refratária, doença metastática extra-abdominal sintomática, estado funcional debilitado, insuficiência renal ou hepática, radioterapia abdominal prévia e ausência de opções terapêuticas oncológicas específicas (LAVIANO *et al.*, 2012; TUCA *et al.*, 2012). A paliação endoscópica com colocação de *stents* constitui alternativa relevante, sobretudo em obstruções localizadas no intestino delgado ou no cólon. A taxa de sucesso no alívio sintomático chega a 90%. Entre as complicações tardias mais frequentes após *stents* duodenais estão hemorragia ou perfuração, migração e obstrução do dispositivo (LAVIANO *et al.*, 2012). Os *stents* metálicos auto-expansíveis podem ser boa opção para pacientes com obstrução única, sem indicação de cirurgia paliativa ou que não desejam procedimentos cirúrgicos.

De forma geral, o manejo da OIM exige avaliação multidisciplinar rápida e criteriosa, combinando alívio sintomático, intervenções paliativas eficazes e estratégias oncológicas direcionadas, visando melhorar a qualidade de vida e reduzir complicações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como demonstrado ao longo do capítulo, são diversas as possíveis emergências oncológi-

cas que representam um conjunto de complicações potencialmente fatais cujo reconhecimento imediato e manejo sistematizado por parte das equipes de saúde é essencial. Considerando o aumento contínuo dos casos de câncer no Brasil e no mundo, a capacitação dos profissionais de diferentes níveis de atenção para identificação precoce de sinais de gravidade, compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e ação rápida nas intervenções baseadas nas melhores evidências disponíveis se faz necessária.

Estratégias para diagnóstico rápido através de avaliação estruturada e/ou implementação de protocolos podem ser formas interessantes para reduzir morbimortalidade, otimizar desfechos e garantir assistência segura ao paciente oncológico. Além disso, a integração entre os serviços de emergência, oncologia, cuidados paliativos e equipes multiprofissionais é recomendada como facilitador do cuidado adequado, além de favorecer uma abordagem centrada no paciente e alinhada às suas necessidades clínicas e preferências terapêuticas.

Desta forma, ressalta-se que além do interesse individual do profissional em conhecer tais emergências, investir na qualificação das equipes e na padronização dos fluxos assistenciais pode melhorar a resposta em situações críticas, além de contribuir para um cuidado mais humanizado, eficiente e alinhado com os princípios de segurança e qualidade em saúde. O adequado manejo das emergências oncológicas deve ser entendido como parte essencial da jornada do paciente com câncer pois impacta de forma direta na sobrevida, qualidade de vida e dignidade no processo de cuidado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMURADOVA, E.; ÇİCİN, İ. Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, p. 1039490, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1039490>.

ALSHARAWNEH, A. *et al.* The quality of care in the emergency management of cancer patients with febrile neutropenia: a records-based cohort. *Journal of Emergency Nursing*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jen.2020.03.002>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf. Acesso em: 17 dez. 2025.

CAIRO, M. S.; BISHOP, M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *British Journal of Haematology*, v. 127, n. 1, p. 3–11, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05174.x>.

CAIRO, M. S. *et al.* Guidelines for the management of tumor lysis syndrome in adults and children with malignant diseases: an expert consensus report. *British Journal of Haematology*, v. 149, n. 4, p. 578–586, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08143.x>.

CAIRO, M. S. *et al.* Clinical and economic comparison of rasburicase and allopurinol in the treatment of tumor lysis syndrome. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, v. 17, n. 3, p. 173–178, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.01.004>.

CASTELLANOS, L.; CÁRDENAS, L.; CARRILLO, M. L. Revisão Hiponatremia. *Horizonte Médico*, v. 16, n. 4, p. 60–71, 2016. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2016.v16n4.10>.

CEKIN, R. *et al.* Factors influencing hospital length of stay in febrile neutropenia. *Medicine (Baltimore)*, v. 104, n. 27, e43105, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000043105>.

CIRINO, I. M. L. *et al.* Tratamento da síndrome da veia cava superior. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 31, n. 3, p. 248–256, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000300009>.

EBSERH – EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. Protocolo de Profilaxia Anti-Infecçiosa e Manejo de Neutropenia Febril. Uberaba: HC-UFTM, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/.../PRTHC2.PDF>. Acesso em: 17 dez. 2025.

FEGHALI, F. *et al.* Evaluation of the management of febrile neutropenia in a tertiary care center. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, p. 3681955, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1155/2025/3681955>.

GHIGNA, M. R.; THOMAS DE MONTPREVILLE, V. Mediastinal tumours and pseudo-tumours. *European Respiratory Review*, v. 30, p. 200309, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0309-2020>.

HIGDON, M. L.; ATKINSON, C. J.; LAWRENCE, K. V. Oncologic emergencies: recognition and initial management. *American Family Physician*, v. 97, n. 11, p. 741–748, 2018.

HO, A. T. N. *et al.* Review of clinical outcomes of therapeutic bronchoscopy. *Journal of Thoracic Disease*, v. 7, n. 17, 2023. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd-23-7567>.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Síndrome da lise tumoral: guia de conduta médica. São Paulo: Medical Suite, 2025. Disponível em: <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Pathways/Lise-Tumoral.pdf>. Acesso em: 17 dez. 2025.

HOWARD, S. C.; JONES, D. P.; PUI, C. H. The tumor lysis syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 364, p. 1844–1854, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0911819>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). A radioterapia. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/>. Acesso em: 5 nov. 2025.

LAVIANO, A.; MEYER, J.; KOVACIC, K.; *et al.* Malignant bowel obstruction: individualization of strategies. *World Journal of Gastroenterology*, v. 18, n. 31, p. 5189–5196, 2012. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i31.5189>.

LOBLAW, D. A.; LAPERRIERE, N. J. Emergency treatment of malignant spinal cord compression. *Clinical Oncology*, v. 17, n. 6, p. 503–514, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.02.013>.

MAJEED, H.; GUPTA, V. Adverse effects of radiation therapy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

MARQUINA, G.; GÓMEZ-HOYOS, E.; RUNKLE, I. The management of hyponatremia in cancer patients. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, v. 6, p. 6, 2020. DOI: <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.06>.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (EUA). Bowel obstruction. Bethesda, 2024. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/bowel-obstruction>. Acesso em: 17 dez. 2025.

NIERER, L. *et al.* Radiotherapy in oncological emergencies. *Radiation Oncology*, v. 15, p. 215, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014>.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 4

MUTAÇÕES DE BAIXA FREQUÊNCIA NO PROGNÓSTICO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

BRENDA EMANUELLE MARTINS DE MARIA¹
BRUNA DOS SANTOS OLIVEIRA¹
BRUNA JÉSSICA DANTAS DE LUCENA ANDRADE²
DENILSON ALVES CABRAL FILHO¹
GUSTAVO HENRIQUE FERNANDES NORONHA¹
ISLANNY RAMAYANA MEDEIROS CAMPOS¹
LARA JAMILLY DOS SANTOS MELO¹
NÍVINE CAROLINE DE OLIVEIRA ALVES¹
SABRINA LINHARES DE MEDEIROS¹
YOHANA FABRÍCIA FERNANDES RODRIGUES¹

¹Discente – Farmácia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - FACENE.

²Docente – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - FACENE.

Palavras-Chave: Leucemia Mieloide Aguda; Prognóstico; Mutações Genéticas; Métodos Terapêuticos.

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de precursores mielóides imaturos na medula óssea e no sangue periférico. São divididas em agudas e crônicas e subdivide-se em mielóide e linfóide. Ademais, para fins de diagnóstico e tratamento, pode ser classificada com base em diferentes critérios estabelecidos por órgãos reguladores. Historicamente, o Grupo Franco-Americano Britânico (FAB) dividiu a LMA em nove subtipos, diferenciados de acordo com a linhagem mielóide e o estágio de desenvolvimento celular (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

A LMA é mais prevalente em indivíduos adultos com idade superior a 60 anos, correspondendo a cerca de 80% dos casos nessa faixa etária, e em crianças representa aproximadamente 15% a 20% das leucemias. A proliferação descontrolada de células leucêmicas está frequentemente associada a mecanismos genéticos que comprometem a regulação do ciclo celular, afetando a proliferação e a diferenciação das células mieloides normais. Essa proliferação substitui e inibe o desenvolvimento das células hematopoiéticas normais, resultando em anemia, neutropenia e plaquetopenia (SILVA *et al.*, 2021).

Além dos fatores ambientais, a leucemia mieloide aguda (LMA) pode surgir em decorrência de predisposição genética germinativa associada a síndromes hereditárias que elevam substancialmente o risco de transformação maligna das células hematopoiéticas. Entre essas condições, destacam-se a anemia de Fanconi, neutropenia congênita severa (como a Síndrome de Kostmann), Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de Down e outras alterações cromossômicas e imunológicas que comprometem a estabilidade genômica e a hematopoiese. Adi-

cionalmente, a LMA pode ser desencadeada após exposição prévia a determinados fármacos antineoplásicos, configurando a LMA relacionada à terapia (t-AML), especialmente após o uso de agentes alquilantes e inibidores da topoisomerase II (KLCO *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de técnicas avançadas de sequenciamento, como o NGS, têm permitido uma caracterização mais precisa das mutações associadas à Leucemia Mieloide Aguda (LMA). As recomendações mais recentes reforçam a importância da análise molecular na estratificação de risco, especialmente envolvendo genes como FLT3, NPM1, CEBPA, RUNX1, ASXL1 e TP53, essenciais para decisões terapêuticas e desenvolvimento de terapias-alvo (DOHNER *et al.*, 2022).

Mutações em genes reguladores epigenéticos, como DNMT3A e TET2, são reconhecidas como eventos iniciais na transformação leucêmica e frequentemente detectadas em indivíduos com hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP), configurando biomarcadores relevantes para o monitoramento de risco e identificação precoce de clones pré-leucêmicos (YOSHIZATO *et al.*, 2021; JAISWAL; EBERT, 2022; ABELSON *et al.*, 2020).

Além dos genes já estabelecidos, diversas outras mutações recorrentes foram identificadas em pacientes com LMA (YU *et al.*, 2020). Essa crescente compreensão da base genética da doença tem sido fundamental para o desenvolvimento de terapias direcionadas a essas mutações (VETRO *et al.*, 2020; ANTAR *et al.*, 2020).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi investigar mutações genéticas de baixa frequência na LMA, uma vez que sua identificação e melhor compreensão podem contribuir para aprimorar a estratificação prognóstica, orientar terapias personalizadas e, consequentemente, otimizar os desfechos clínicos dos pacientes.

MÉTODO

O presente estudo configura-se como uma revisão integrativa da literatura, metodologia que possibilita a identificação, seleção, análise crítica e síntese de evidências científicas pertinentes a determinado tema. Tal abordagem permite a integração de estudos com diferentes delineamentos, favorecendo a construção de uma compreensão abrangente acerca da identificação e caracterização de mutações de baixa frequência e seus impactos prognósticos na Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

A busca bibliográfica foi realizada a partir das bases de dados *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *National Center for Biotechnology Information (PubMed)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), empregando-se descritores controlados em língua portuguesa, inglesa e espanhola, tais como: leucemia mieloide aguda, *genetic mutations LMA*, *prognostic LMA*. A estratégia de busca utilizou operadores booleanos (AND/OR) com o intuito de otimizar a recuperação dos estudos relevantes ao objeto investigado. Ao final foram selecionados 29 artigos científicos sobre a temática.

Critérios de inclusão

Artigos publicados no período compreendido entre 2020 e 2025.

Artigos disponíveis na íntegra, redigidos em português, inglês e espanhol.

Artigos objetivos e que abordam de forma direta as mutações genéticas de baixa frequência associadas à LMA, incluindo repercussões prognósticas, evolução clínica e resposta terapêutica.

Critérios de exclusão

Artigos duplicados, resumos simples, cartas ao editor e editoriais.

Trabalhos que não apresentam relação direta com a temática proposta.

Publicações fora do recorte temporal estabelecido ou indisponíveis integralmente para análise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Leucemia Mieloide Aguda (LMA): panorama geral

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal e bloqueio de diferenciação de precursores mielóides na medula óssea, o que resulta na substituição da hematopoiese normal e consequente falência medular. Clinicamente, apresenta-se com anemia, trombocitopenia, neutropenia e risco aumentado de sangramentos e infecções, além de infiltração extramedular em alguns casos (SHIMONY *et al.*, 2025).

Sob essa perspectiva, a LMA pode ser impulsionada por diferentes fatores de risco, que incluem elementos ambientais e biológicos. Entre os fatores ambientais, destacam-se a exposição ao benzeno, amplamente utilizada em solventes nos processos industriais, sendo considerada uma das principais substâncias associadas ao aumento do risco da doença (SHALLIS *et al.*, 2021).

Além disso, a radiação ionizante e a utilização de quimioterápicos, especialmente agentes alquilantes e inibidores da topoisomerase II, estão relacionados à LMA secundária, frequentemente com evolução mais agressiva (SHIMONY *et al.*, 2025). Além disso, o tabagismo apresenta risco relacionado às patologias inerentes à medula óssea, uma vez que a combustão do tabaco produz compostos carcinogênicos (GUO *et al.*, 2022).

Observa-se, também, a idade avançada como um fator determinante na epidemiologia da LMA, sendo a incidência mais elevada em indivíduos idosos, especialmente a partir da sexta década de vida. Doenças hematológicas preexistentes, como as síndromes mielodisplásicas, também podem progredir para LMA em

uma parcela significativa dos casos, caracterizando um subtipo denominado *therapy-related* ou secundário. Ademais, alterações genéticas adquiridas desempenham papel essencial na patogênese e no prognóstico da patologia, com destaque para mutações em genes como FLT3, NPM1 e DNMT3A, que influenciam diretamente a evolução clínica e aos processos terapêuticos (PELCOVITS; NIROULA, 2020).

Do ponto de vista clínico, os sinais e sintomas da LMA derivam da incapacidade de produção adequada das linhagens hematopoiéticas. Dessa forma, são comuns manifestações relacionadas à anemia, como fadiga e palidez; à trombocitopenia, como equimoses e sangramentos espontâneos; e à neutropenia, com infecções recorrentes e febre. Em alguns casos, observam-se também hepatoesplenomegalia e alterações coaguladoras, especialmente nos subtipos associados à coagulopatia de consumo, como na leucemia promielocítica aguda. Tais características reforçam a necessidade de diagnóstico precoce e manejo imediato diante do seu potencial de rápida progressão clínica (SHALLIS *et al.*, 2021).

Outrossim, o diagnóstico da LMA evoluiu nas últimas décadas. De acordo com a atualização da Organização Mundial da Saúde, a caracterização morfológica deve ser complementada por estudos imunofenotípicos, citogenéticos e, sobretudo, moleculares, que hoje são fundamentais para a definição diagnóstica e prognóstica desta condição (SHIMONY *et al.*, 2025).

Genética e biologia molecular da LMA

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) apresenta variedades genética e molecular, na qual mutações recorrentes e alterações citogenéticas desempenham papel central na patogênese, no prognóstico e na resposta ao tratamento. Entre as mutações mais frequentes destacam-se NPM1, FLT3 (especialmente FLT3-ITD), DNMT3A, IDH1/2, RUNX1, ASXL1, TP53 e CEBPA

(Tabela 4.1), muitas delas já incorporadas como critérios classificatórios e prognósticos em diretrizes internacionais (PADMA KUMAR *et al.*, 2021).

As alterações cromossômicas configuram-se como marcadores tumorais de relevante valor diagnóstico e prognóstico. Em pacientes adultos com LMA, a frequência de cariótipos anormais varia entre 55% e 78%, enquanto em crianças esse índice oscila entre 77% e 85%. No entanto, uma proporção significativa de indivíduos não apresenta tais variações cromossômicas. Evidências recentes indicam que parte desses pacientes, classificados como citogeneticamente normais, exibe alterações genéticas submicroscópicas detectáveis apenas por meio de técnicas moleculares (PADMAKUMAR *et al.*, 2021).

Outrossim, vale ressaltar sobre a importância das alterações epigenéticas, que consistem em modificações químicas no DNA ou nas proteínas associadas à cromatina que não alteram a sequência de nucleotídeos, mas modulam a expressão gênica. Entre os genes mais relevantes estão DNMT3A e TET2, que regulam a metilação do DNA, processo pelo qual grupos metil são adicionados ou removidos em regiões específicas do genoma, controlando a ativação ou repressão de genes (HUANG; FIGUEROA, 2021).

Modificadores de histonas e o *Polycomb Repressive Complex 2* (PRC2) desempenham papel crucial na organização da cromatina e na regulação da expressão gênica. Assim, alterações nesses reguladores comprometem o controle normal da expressão gênica, favorecendo a expansão de clones leucêmicos. Sob essa perspectiva, essas diversidades funcionais contribuem para resistência terapêutica, favorecendo a recidiva da doença (HUANG; FIGUEROA, 2021) (Tabela 4.2).

Alterações como FLT3-ITD, NPM1 e CEB-PA (**Tabela 4.2**) podem influenciar diretamente a conduta clínica da LMA, uma vez que podem

indicar maior risco de recidiva ou, em alguns casos, melhor resposta ao tratamento quimioterápico convencional (SILVA, 2021).

Tabela 4.1 Principais mutações associadas à LMA em pacientes adultos e pediátricos, juntamente aos prognósticos e impactos terapêuticos

Mutações	Prognóstico	Respostas tratamentos terapêuticos	Adulto versus pediátrico
NPM1	Geralmente favorável quando isolada e sem FLT3-ITD de alto VAF.	Não há inibidor direto aprovado para NPM1; melhor resposta com quimioterapia intensiva.	Incomum em crianças; quando presente, a interação com outros eventos (ex.: FLT3-ITD) modula o risco.
FLT3 (ITD/TKD)	Negativo especialmente FLT3-ITD com alto <i>allelic ratio</i> ; piora quando associada a NPM1 ausente.	Inibidores de FLT3 (midostaurina em inicial; gilteritinibe em recidiva) em casos específicos, bem como combinação com quimioterapia.	Impacto prognóstico em ambas as faixas etárias. Todavia, em crianças KMT2A rearrangements podem coexistir e alterar o panorama.
DNMT3A	Associada a pior prognóstico (especialmente a variante R882); costuma coexistir com NPM1.	Inexistência de inibidores específicos aprovados; impacto sobre resposta à quimioterapia é geralmente negativo;	Praticamente ausente na população pediátrica; mais relevante no adulto.
IDH1 / IDH2	Variável; presença confere alvo terapêutico específico	Inibidores seletivos aprovados (ivosidenibe para IDH1, enasidenibe para IDH2); testados em junção com quimioterapia.	Menor frequência em crianças, com ensaios pediátricos crescentes.
TP53	Pior prognóstico; resistente à quimioterapia padrão; associado a alterações complexas de cariótipo	Resposta negativa à quimioterapia convencional;	Mais frequente em LMA secundária e em idosos.
CEBPA	Favorável; distinções recentes refinam subgrupos prognósticos.	Sem terapia alvo específica; respondem bem à quimioterapia convencional.	Subtipos moleculares (ex.: bZIP InDels) têm relevância prognóstica em adultos; pediatria com diferentes subtipos.
KMT2A	Variável; muitos rearranjos (dependendo do parceiro de fusão) associam-se a alto risco, especialmente em lactentes.	Novas drogas (ex: menin-inibidores) mostram atividade promissora em KMT2A e NPM1- <i>mut</i> AML.	Relevante em pediatria com protocolos específicos e investigação de menin-inibidores
RUNX1 / ASXL1 / KIT	Desfavorável; KIT em CBF pode modular risco (p.ex. KIT-mut em t(8;21) tende a piorar prognóstico).	KIT: tentativas de inibir com TKIs; RUNX1/ASXL1: sem alvo aprovado (pesquisa ativa).	RUNX1/ASXL1 raras em pediatria; KIT relevante quando presente em CBF-AML infantil/adulto.

Fonte: Autoria própria (2025), com base nas informações bibliográficas: Sharma *et al.* (2023); Tseng *et al.* (2023); Stancioaica *et al.* (2025); Shokoohi *et al.* (2025); Kantarjian *et al.* (2024).

Tabela 4.2 Mutações associadas à LMA, função/papel biológico e efeito clínico observado

Mutação	Papel biológico	Efeito clínico observado
FLT3-ITD	Afeta o receptor FLT3, atuante das vias que regulam a proliferação celular.	Ativação contínua do FLT3: proliferação excessiva de blastos e risco de recidiva.
NPM1	Proteína nucleolar fosfoproteína envolvida no transporte de proteínas do núcleo ao citoplasma, regulação do ARF/p53 e estabilidade genômica.	Deslocamento anormal da NPM1 para o citoplasma favorece a resposta à quimioterapia convencional.

CEBPA	Transcrição nuclear que controla genes da diferenciação mielóide, incluindo G-CSFR, MPO e ELANE.	Favorece a maturação celular e melhora a resposta à quimioterapia.
TP53	Gene supressor tumoral que protege o DNA de danos.	Provoca resistência à quimioterapia e instabilidade genética.
RUNX1-RUNX1T1	Fusão gênica que altera a diferenciação mielóide.	Ocorre mais em LMA do tipo M2; sensível à quimioterapia.
IDH1 / IDH2	Alteram o metabolismo celular e geram o onco metabólito 2-HG.	Prejudicam a maturação celular e o metabolismo energético.
DNMT3A	Regula a metilação do DNA e a expressão gênica.	Facilita a persistência de clones leucêmicos e a resistência ao tratamento.
TET2	Atua na remoção de marcas químicas no DNA (demetilação).	Pode alterar a regulação epigenética e influenciar a resposta ao tratamento.
KRAS / NRAS	Atuam na via RAS/MAPK de sinalização celular.	Aumentam a proliferação das células e podem causar resistência.
WT1 (Wilms Tumor 1)	Fator de transcrição envolvido no desenvolvimento hematopoiético.	Frequentemente usado como marcador de doença residual mínima (MRD).

Fonte: Autoria própria (2025), com base nas informações bibliográficas: SHIMONY *et al.* (2025); SILVA; CONCEIÇÃO (2021); PADMAKUMAR *et al.* (2021); SHIN *et al.* (2023); ANTAR *et al.* (2020); BHANSALI *et al.* (2023); HUANG; FIGUEROA (2021); YU *et al.* (2020); MORITZ *et al.* (2024).

Ademais, o monitoramento da Doença Residual Mínima (MRD), por métodos sensíveis como RT-qPCR e NGS, tornou-se um importante indicativo de resposta terapêutica na LMA. A persistência de MRD após o tratamento inicial está associada a maior risco de recaída e pior sobrevida, levando à atualização do conceito de remissão completa, que passou a considerar, também, a negatificação molecular. Dessa forma, a MRD orienta decisões terapêuticas fundamentais, como intensificação de tratamento ou indicação precoce de transplante hematopoiético (SILVA, 2021).

A heterogeneidade clonal também desempenha papel relevante na evolução clínica da Leucemia Mieloide Aguda, uma vez que a coexistência de múltiplos subclones pode favorecer a resistência terapêutica e explicar as recidivas frequentes. Desse modo, o uso do sequenciamento de nova geração permitiu compreender melhor essa dinâmica, identificando variantes subclonais que determinam trajetórias distintas da doença. Em suma, o entendimento da arquitetura clonal contribui para prever a resposta ao tratamento e direcionar estratégias combinatórias que visem múltiplos alvos moleculares (SILVA, 2021).

Em síntese, o impacto clínico e prognóstico na LMA está ligado ao aprofundamento do conhecimento molecular. As descobertas recentes transformaram a forma como se define risco, monitora a resposta e a escolha da conduta terapêutica mais adequada, a exemplo dos biomarcadores emergentes como microRNAs (miRNAs), RNAs não codificantes e circRNAs, que têm ampliado a compreensão da biologia da doença. Assim sendo, para que tais avanços alcancem todos os pacientes de forma equitativa, ainda são necessários esforços voltados à padronização dos exames, à ampliação do acesso às ferramentas diagnósticas e à integração dos achados moleculares na rotina clínica (SILVA, 2021).

Perspectivas terapêuticas

Nas últimas décadas, o tratamento terapêutico da leucemia mieloide aguda (LMA) tem avançado substancialmente devido aos progressos no conhecimento da biologia molecular e no desenvolvimento de terapias-alvo capazes de interferir em vias específicas associadas à patogênese da doença. Apesar de a quimioterapia intensiva e o transplante de células-tronco hematopoiéticas permanecerem como pilares terapêuticos, a heterogeneidade genética e a ele-

vada incidência de recaída evidenciam limitações importantes desses métodos convencionais, resultando na necessidade de abordagens mais precisas e personalizadas (SHORT *et al.*, 2021; DOHNER *et al.*, 2022).

Entre as estratégias inovadoras, destacam-se os agentes direcionados às mutações específicas, como FLT3, IDH1, IDH2 e BCL-2, as quais têm demonstrado impacto clínico relevante na redução da carga leucêmica e no progresso dos desfechos terapêuticos. Inibidores de FLT3, incluindo midostaurina e gilteritinibe, atuam bloqueando sinais proliferativos anormais responsáveis pela expansão clonal dos blastos leucêmicos, configurando-se como alternativas eficazes principalmente em regimes combinados (PERL, 2022). Já os inibidores de IDH1 e IDH2, a exemplo do ivosidenibe e do enasidibe, restauram o processo de diferenciação celular ao inibirem a produção do onco metabólito 2-hidroxiglutarato, favorecendo respostas terapêuticas sustentadas com perfil de toxicidade mais favorável (DINARDO *et al.*, 2023).

Outrossim, outro avanço expressivo se refere ao venetoclax, um inibidor seletivo de BCL-2 que promove apoptose em células leucêmicas e tem se mostrado especialmente benéfico em pacientes idosos ou não elegíveis para quimioterapia intensiva, particularmente quando administrado em associação com agentes hipometilantes (WEI *et al.*, 2022). Dessa forma, o emprego de terapias combinadas e guiadas por características genômicas reforça a transição para um modelo de medicina de precisão na

LMA, no qual o perfil molecular do paciente orienta intervenções mais assertivas e com maior potencial de eficácia (POLLYEA; DINARDO, 2024).

CONCLUSÃO

A análise das mutações de baixa frequência na Leucemia Mieloide Aguda (LMA) demonstra sua importância na definição do prognóstico e na personalização das abordagens terapêuticas. Evidências apontam que, mesmo em proporções reduzidas, determinadas alterações genéticas exercem impacto significativo sobre a resposta ao tratamento e sobre a evolução clínica dos pacientes.

Ainda sob essa perspectiva, os avanços tecnológicos, especialmente o sequenciamento de nova geração e a detecção da doença residual mínima, têm promovido maior precisão diagnóstica e possibilitado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas.

Contudo, persistem desafios relacionados à padronização metodológica, aos custos operacionais e à acessibilidade dessas ferramentas em diferentes contextos clínicos.

Dessa forma, evidencia-se que a investigação das mutações de baixa frequência constitui um componente fundamental para o aprimoramento do cuidado clínico, assim como contribui para a consolidação de uma medicina mais precisa, personalizada e orientada a favoráveis desfechos em pacientes acometidos por LMA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABELSON, S. *et al.* Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*, v. 559, p. 400–404, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2543-4>.
- ANTAR, A. *et al.* Targeted therapy for acute myeloid leukemia: current status and future directions. *Expert Review of Hematology*, London, v. 13, n. 5, p. 461–474, 2020. DOI: [10.1080/17474086.2020.1759453](https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1759453). -
- CIROLINI O. C.; QUINTANA C. C.; HÖRNER, R. Perfil epidemiológico de pacientes com leucemia mieloide aguda: uma revisão integrativa. *Saúde (Santa Maria)*, [S. l.], v. 47, n. 1, 2021. DOI: [10.5902/2236583464519](https://doi.org/10.5902/2236583464519). -
- DINARDO, C. D. *et al.* Targeting IDH mutations in acute myeloid leukemia: results and perspectives. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 10, p. 1909–1921, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.23.00712>.
- DÖHNER, H. *et al.* ELN 2022 recommendations for diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults. *Blood*, v. 140, n. 12, p. 1345–1377, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016862>.
- DÖHNER, H.; DI NARDO, C. D.; TALLMAN, M. S. Molecular landscape and targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, v. 36, n. 11, p. 2739–2751, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01690-y>.
- GUO, Y. *et al.* Risk factors for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, v. 77, p. 102102, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102102>.
- HUANG, H. T.; FIGUEROA, M. E. Epigenetic deregulation in myeloid malignancies. *Blood*, v. 138, n. 8, p. 613–624, 26 ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004262>.
- JAISWAL, S.; EBERT, B. L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 15, p. 1353–1364, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra2207729>.
- KANTARJIAN, H. *et al.* Therapeutic implications of genetic mutations in AML. *Leukemia*, 2024.
- KLCO, J. M.; MULLIGHAN, C. G. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nature Reviews Cancer*, v. 21, n. 2, p. 122–137, 2021. DOI: [10.1038/s41568-020-00315-z](https://doi.org/10.1038/s41568-020-00315-z).
- PADMAKUMAR, D. *et al.* A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*, v. 111, p. 106727, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106727>.
- PELCOVITS, A.; NIROULA, R. Acute myeloid leukemia: a review. *JAMA*, v. 324, n. 11, p. 114–127, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11479>.
- PERL, A. E. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: clinical developments and future directions. *Clinical Cancer Research*, v. 28, n. 6, p. 1227–1235, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0159>.
- POLLYEA, D. A.; DI NARDO, C. D. Precision medicine approaches in acute myeloid leukemia: opportunities and challenges. *Haematologica*, v. 109, n. 3, p. 789–798, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284922>.
- SHALLIS, R. M. *et al.* Benzene and acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*, v. 109, p. 106602, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106602>.
- SHARMA, P. *et al.* Risk factors and genetic landscape of acute myeloid leukemia. *Cancer Epidemiology*, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102102>.
- SHIMONY, S.; STAHL, M.; STONE, R. M. Acute myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, v. 100, n. 5, p. 860–891, maio 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.27625>.
- SHIN, D. Y. *et al.* TP53 mutation in acute myeloid leukemia: an old foe with new challenges. *Cancers*, [S. l.], v. 15, n. 19, p. 4816, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15194816>.
- SHOKOOHI, F. *et al.* Molecular profiling in pediatric and adult AML. *Leukemia Research*, 2025.

SHORT, N. J. *et al.* Acute myeloid leukemia: current and emerging treatment strategies. *Blood*, v. 137, n. 16, p. 2096–2109, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011450>.

SILVA, F. M. da; CONCEIÇÃO, R. R. Avanços e perspectivas no diagnóstico molecular da leucemia mieloide aguda: revisão sistemática. *Revista RBAC*, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 248–254, 2021. DOI: 10.21877/2448-3877.202102161.

STANCIOAICA, A. *et al.* Advances in the molecular biology of AML. *Blood Reviews*, 2025.

TAMAMYAN, G. N. *et al.* Therapy-related acute myeloid leukemia: a comprehensive review. *Cancer*, Hoboken, v. 123, n. 9, p. 1702–1717, 2017. DOI: 10.1002/cncr.30538. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.30538>.

TSENG, M. *et al.* Acute myeloid leukemia: clinical and molecular update. *JAMA*, 2023. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11479>.

VETRO, C. *et al.* Targeted therapies for acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, London, v. 29, n. 5, p. 493–503, 2020. DOI: 10.1080/13543784.2020.1749260.

WEI, A. H. *et al.* Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia: updated efficacy and outcomes. *The New England Journal of Medicine*, v. 386, p. 102–115, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2118435>.

YOSHIZATO, T. *et al.* Genetic pathways of clonal hematopoiesis and progression to leukemia. *Blood*, v. 138, n. 11, p. 964–976, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011227>.

YU, J. *et al.* Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, [S. l.], v. 9, n. 4, 2020. DOI: 10.1186/s40164-020-00161-7.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 5

EFICÁCIA COMPARATIVA DOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA POSITIVA PARA O CROMOSSOMO FILADÉLFIA

DÊNISSON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
ANDRESSA MARTINS BATISTA²
GABRIELLA MENDONÇA ANGELINO²
ANTONIO BERNARDO LEITE ROCHA¹
RAYLA MARTINS GONÇALVES¹
MELL BASILIO ZANE¹
JOÃO EDUARDO PONTES NOZAKI¹
INGRID PEREIRA IBIAPINA³

FABIANA DA COSTA SANTOS⁴
JADEANY SABRINE BERTOUDO MACHADO VALENÇA⁵
ANNA LUIZA DE LACERDA MENDONÇA⁶
JÚLIA EMILY DA SILVA⁷
VITÓRIA ALINE CARTER⁷
AMANDA DAL OLMO DE OLIVEIRA⁷

¹Discente – Medicina Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina Universidade Santo Amaro.

³Discente – Medicina Universidade Federal de Campina Grande.

⁴Discente – Medicina Universidade Rio Verde.

⁵Discente – Medicina Universidade de Pernambuco.

⁶Discente – Medicina Universidade Cidade de São Paulo.

⁷Discente – Medicina ATITUS Educação.

Palavras-Chave: Inibidores de Tirosina Quinase; Leucemia Mieloide Crônica; Cromossomo Filadélfia.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica positiva para cromossomo filadélfia (LMC-Ph+) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal crônica que se caracteriza pela presença do cromossomo filadélfia, sendo este um derivado da translocação entre os cromossomos 9 e 22, levando a fusão dos genes BCL (Breakpoint Cluster Region) e ABL1 (*Abelson Proto-oncogene 1 Non Receptor Tyrosine Kinase*). A fusão é responsável pela expressão de uma oncoproteína BCL-ABL1, sendo esta proteína uma tirosina-quinase relacionada com a ativação de vias de sinalização celular relacionada com diversos mecanismos, como a proliferação descontrolada, instabilidade genômica e sobrevivência celular. De forma que a inibição de ação dessa proteína quimérica é a base moderna para tratamento de LMC. (CROSS *et al.*, 2023; JABBOUR & KANTARJIAN, 2020).

O advento dos inibidores de tirosina-quinase (ITKs) causou grande transformação na clínica da LMC-Ph+. Desde a criação do imatinibe, primeiro ITK desenvolvido, inaugurou-se a era de terapias-alvo específicas para inibição da quinase BCL-ABL1, sendo um marco na oncologia molecular, haja vista a mudança da LMC-Ph+ de uma condição invariavelmente fatal para uma doença controlável, de forma que sua eficácia duradoura apresentou largos resultados citológicos e moleculares. Contudo, devido a situações adversas como resistência e intolerância, iniciou-se a produção de ITKs de segunda e terceira geração, com características mais específicas, permitindo respostas de maior profundidade e rapidez. (HEHLMANN, 2020; JABBOUR; KANTARJIAN, 2020; SENAPATI *et al.*, 2023)

Dessa forma, após o advento das diversas gerações de ITKs, surge a necessidade de estudos acerca da eficácia comparativa entre as va-

riadas terapias, tendo em vista a importância da compreensão do panorama geral dos medicamentos em questão, a fim de orientar escolhas individualizadas de tratamento. De forma que a comparação sistemática entre os diversos agentes utilizados no tratamento da LMC-Ph+ é fundamental para determinar qual a melhor combinação de potência, segurança e sustentabilidade terapêutica em diferentes contextos clínicos. (CORTES *et al.*, 2022; SENAPATI *et al.*, 2023).

Assim, a análise comparativa da eficácia dos ITKs na LMC-Ph+ é extremamente complexa, sendo necessária a investigação de diversos pontos, dentre eles: (1) resposta molecular e citogenética, tendo em vista sua relação com a rapidez e a profundidade do tratamento (CROSS *et al.*, 2023); (2) toxicidade, representando o impasse entre a administração de ITKs de nova geração e os efeitos adversos indesejados, tais como risco cardiovascular, derrame pleural e eventos trombóticos (WU *et al.*, 2023; FERNANDO *et al.*, 2024; SEGURO *et al.*, 2021); (3) fatores farmacológicos e adesão ao tratamento, sendo centrais nos melhores prognósticos da LMC-Ph+ (SAUGUES *et al.*, 2024); (4) características do paciente, que também são variantes cruciais na escolha da terapia, existindo diversas condições individuais que podem alterar o prognóstico, por exemplo, peso, altura, idade e fatores de risco (CROSS *et al.*, 2023); (5) relação custo-efetividade, haja vista a diferença significativa de preço dos ITKs, havendo uma influência substancial do valor do medicamento na escolha terapêutica, sobretudo em sistemas públicos de saúde (KOHLBRENNER *et al.*, 2023).

Em resumo, ter um entendimento comparativo da eficácia e segurança dos inibidores da tirosina quinase é imprescindível para melhorar o tratamento da LMC-Ph+. Ao escolher qual ITK usar, é preciso levar em conta aspectos clíni-

cos, moleculares e farmacológicos, como risco de problemas cardíacos, tipo de mutação e se o paciente seguirá o tratamento. As indicações recentes da *European LeukemiaNet* evidenciam como é crucial ter tratamentos sob medida, guiados por marcadores biológicos e um acompanhamento que muda conforme a resposta (CROSS *et al.*, 2023; HEHLMANN, 2020). Dessa forma, uma análise que considere o quão eficaz e seguro é a terapia, seu custo e como ele afeta a vida do paciente se torna o ponto principal do tratamento atual, abrindo espaço para um futuro de controle molecular prolongado, sem que haja necessidade de tratamento contínuo e prolongado na LMC-Ph⁺.

MÉTODO

A metodologia deste estudo baseou-se em uma revisão narrativa e integrativa da literatura científica recente sobre leucemia mieloide crônica (LMC), com foco nas recomendações diagnósticas, no monitoramento molecular, na farmacologia clínica, nas estratégias terapêuticas, por exemplo. O objetivo principal foi integrar, comparar e discutir as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia dos inibidores de tirosina quinase (ITKs) no tratamento da LMC positiva para o cromossomo Filadélfia (Ph⁺), considerando os diferentes fármacos disponíveis e seus impactos sobre a resposta hematológica, citogenética, molecular e os desfechos clínicos de sobrevida e qualidade de vida.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases PubMed, Scopus e *Web of Science*, escolhidas por sua ampla cobertura e reconhecimento no campo das ciências da saúde. Essas plataformas oferecem acesso a estudos revisados por pares e de elevado rigor metodológico, garantindo a construção de uma revisão fundamentada e atual. Foram utilizados descritores controlados provenientes dos vocabulários DeCS e MeSH, entre eles “Leucemia Mieloide

Crônica BCR-ABL Positiva”, “Inibidores de Tirosina Quinase”, “Cromossomo Filadélfia”, “Inibidores de Quinase de Proteína” e “Neoplasias Mieloproliferativas”. A combinação dos termos com os operadores booleanos AND e OR permitiu abranger um conjunto mais amplo e relevante de estudos.

Foram incluídas publicações datadas entre 2020 e 2025, nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram considerados elegíveis artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas que analisassem a eficácia comparativa dos inibidores de tirosina quinase no tratamento da leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Filadélfia (LMC Ph⁺). A seleção priorizou estudos que apresentassem resultados clínicos, laboratoriais ou moleculares relacionados à resposta terapêutica e aos desfechos clínicos, excluindo aqueles que não mantinham relação direta com o tema, a fim de preservar a coerência e a relevância científica da revisão.

Os critérios de exclusão abrangeram artigos duplicados entre as bases de dados, publicações que, embora contivessem os descritores utilizados, não apresentavam resultados ou discussões sobre a eficácia terapêutica dos inibidores de tirosina quinase, além de relatos de caso isolados, cartas ao editor, resumos de eventos científicos e estudos sem revisão por pares. Também foram excluídos trabalhos experimentais realizados exclusivamente em modelos animais ou *in vitro*, bem como aqueles voltados apenas para populações pediátricas.

Após a triagem inicial, os títulos e resumos foram avaliados quanto à relevância e adequação aos critérios de inclusão. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra, e as informações extraídas, contemplando o tipo de estudo, os fármacos comparados, os critérios de resposta terapêutica, os eventos adversos observados e os resultados de eficácia, como resposta molecular, sobrevida global e livre de progressão. A

análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa e comparativa, permitindo identificar tendências, avanços terapêuticos e lacunas de conhecimento relacionadas ao uso dos inibidores de tirosina quinase de primeira, segunda e terceira geração no manejo da LMC Ph+. Diante disso, a abordagem integrativa adotada permitiu uma visão abrangente e crítica sobre o estado atual das evidências a respeito da eficácia comparativa dos inibidores de tirosina quinase no tratamento da leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Filadélfia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia da linhagem mieloide presente em 1 a 2 pessoas a cada 100.000. O cromossomo Filadélfia - cromossomo 22 truncado e menor – detectado em 95% dos indivíduos com essa patologia, codifica a proteína de atividade tirosina quinase BCR-ABL1. Essa proteína oncogênica estimula a proliferação celular excessiva, confere resistência à apoptose e é o alvo da ação dos inibidores de tirosina quinase (ITCs). Imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e ponatinibe são alguns exemplos dessa classe e configuram o tratamento de primeira linha para a leucemia mieloide crônica representando um avanço revolucionário em seu manejo terapêutico (ALVES *et al.*, 2021). Embora haja relatos de pacientes que possuem resistência à sua ação, a terapia com tais medicamentos tem taxas de sucesso evidentes, impactando positivamente no prognóstico dos pacientes com LMC (CAVALCANTE; LUNA *et al.*, 2024).

Considerando tais aspectos e com base numa análise criteriosa da literatura disponível acerca do tema, serão abordados, sequencialmente: o quadro geral da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), o Cromossomo Filadélfia, o mecanismo de ação dos ITCs, o papel do BCR-ABL1 na patogênese da doença, as diversas ge-

rações desses fármacos, sua eficácia e segurança, mecanismos de resistência, critérios de resposta terapêutica e monitoramento, aspectos da descontinuação, terapias combinadas e o impacto clínico e econômico dos ITCs.

Panorama da leucemia mieloide crônica (lmc) e o papel do cromossomo filadélfia

A leucemia mieloide crônica (LMC) é reconhecida, no cenário hematológico atual, como uma neoplasia mieloproliferativa clonal cujo elemento definidor é a presença do cromossomo Filadélfia, originado da translocação recíproca t(9;22)(q34;q11), responsável pela formação do gene de fusão BCR::ABL1. Esse rearranjo não é um achado acessório, mas o marco biológico que distingue a LMC das demais doenças mieloproliferativas e, por isso, as diretrizes mais recentes estabelecem que o diagnóstico deve obrigatoriamente demonstrar a positividade para BCR::ABL1 por citogenética, FISH ou RT-PCR quantitativo (JABBOUR; KANTARJIAN, *et al.*, 2024; SHAH, *et al.*, 2024).

O significado patobiológico do cromossomo Filadélfia reside no fato de que a fusão BCR::ABL1 produz uma tirosina-quinase com atividade constitutiva, capaz de ativar de forma contínua vias de sinalização envolvidas em proliferação, sobrevivência e escape de mecanismos de controle medular, como RAS/MAPK, PI3K/AKT e JAK/STAT (SHAMMAS *et al.*, 2025). Em termos práticos, isso explica o fenótipo típico da fase crônica, expansão mieloide sustentada, porém relativamente ordenada, e justifica a classificação da LMC como uma doença “dirigida por um único alvo”. Mesmo nas variantes citogenéticas descritas nos últimos anos, em que há rearranjos mais complexos envolvendo 9 e 22 ou anomalias adicionais, o ponto de convergência clínico e terapêutico continua sendo a expressão de uma proteína BCR-ABL1 funcional; por essa razão, tais casos per-

manecem enquadrados como LMC Ph-positiva (JAJOSKY *et al.*, 2025).

Sob a perspectiva diagnóstica e de seguimento, tanto o *European LeukemiaNet* quanto o NCCN estruturam o manejo da LMC ao redor desse mesmo marcador molecular. A detecção inicial de BCR::ABL1 estabelece o diagnóstico; a quantificação seriada do mesmo transcrito, em plataforma padronizada, permite avaliar profundidade e velocidade de resposta ao tratamento; e os pontos de corte de resposta molecular (MMR, MR4, MR4.5) são definidos justamente com base nesse alvo (CROSS *et al.*, 2023; APPERLEY *et al.*, 2025; NCCN, 2025). Assim, o cromossomo Filadélfia cumpre função tripla: é marcador de doença, marcador de atividade e marcador de objetivo terapêutico.

Esse enquadramento é essencial para compreender o desenvolvimento e, sobretudo, a comparação entre inibidores de tirosina-quinase. A possibilidade de dispor de diferentes ITKs só existe porque a LMC apresenta um evento molecular inicial estável e terapeuticamente explorável. Em outras palavras, a discussão sobre eficácia relativa entre imatinibe e fármacos de segunda geração, ou ainda sobre estratégias de obtenção de remissão molecular profunda, só é possível porque o cromossomo Filadélfia/BCR::ABL1 fornece um alvo único, mensurável e biologicamente indispensável para a manutenção do clone leucêmico (JABBOUR; KANTARJIAN, *et al.*, 2022; SENAPATI *et al.*, 2023).

Mecanismo de ação dos inibidores de tirosina quinase (itks) e alvo bcr-abl1

O mecanismo de ação dos Inibidores de Tirosina Quinase (ITKs) no contexto da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) baseia-se na inibição seletiva da atividade quinase da proteína de fusão BCR-ABL1, originada a partir da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, evento que dá origem ao cromossomo Fi-

ladélfia. Essa proteína híbrida apresenta atividade tirosina quinase constitutiva, o que promove ativação persistente de vias de sinalização envolvidas na proliferação celular desregulada, resistência à apoptose e instabilidade genômica, elementos fundamentais para a patogênese da doença (CHOI *et al.*, 2023). A ação dos ITKs está diretamente ligada à competição com o ATP pelo sítio catalítico da quinase, impedindo a fosforilação de proteínas intracelulares-alvo e suprimindo a sinalização anormal que sustenta o fenótipo maligno (KAEHLER *et al.*, 2023).

A interrupção dessas vias sinalizadoras afeta diretamente circuitos moleculares como RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR e JAK/STAT, que são responsáveis pela manutenção do estado proliferativo e de autorrenovação das células leucêmicas. Paralelamente, inibidores mais recentes empregam mecanismos alostéricos, ligando-se a regiões regulatórias distintas do sítio de ATP — como no caso do asciminibe —, induzindo uma conformação inativa da quinase e aumentando a eficácia terapêutica (KAEHLER *et al.*, 2023). Essa modulação seletiva reduz a massa tumoral clonal, estimula a morte celular programada e contribui para a restauração parcial do equilíbrio hematopoiético (HOCH *et al.*, 2024).

O alvo molecular central dessa estratégia terapêutica é a proteína BCR-ABL1, produto da translocação t(9;22)(q34;q11). A fusão entre a porção 5' do gene BCR (*Breakpoint Cluster Region*) e a porção 3' do gene ABL1 (*Abelson murine leukemia viral oncogene 1*) resulta em uma quinase permanentemente ativa. O domínio *coiled-coil* de BCR favorece dimerização e autofosforilação, perpetuando o sinal proliferativo e inibindo mecanismos regulatórios normais. Essa ativação contínua promove crescimento autônomo, perda de adesão ao microambiente medular e instabilidade cromossômica, fatores determinantes para a manutenção do clone leucêmico. Por esse motivo, a inibição direta dessa

quinase tornou-se uma das abordagens mais eficazes e específicas no manejo da LMC (CHOI *et al.*, 2023).

Os inibidores de primeira geração, como o imatinibe, marcaram uma mudança de paradigma no tratamento da doença ao impedir a ligação do ATP ao domínio catalítico da ABL1, bloqueando a fosforilação de substratos e interrompendo a progressão da cascata de sinalização. Esse bloqueio reduz a capacidade de autorrenovação celular, restabelece parcialmente mecanismos apoptóticos e limita a expansão clonal maligna (HOCH *et al.*, 2024). Com os avanços terapêuticos, surgiram os ITKs de segunda geração — como nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe —, caracterizados por maior potência inibitória, ação mais rápida e efetividade frente a mutações resistentes ao imatinibe. Posteriormente, os inibidores de terceira geração, representados pelo ponatinibe, foram desenvolvidos para superar mutações críticas, como a T315I, notória por impedir a ligação de fármacos anteriores. Essa evolução farmacológica permitiu alcançar respostas moleculares mais profundas, melhor controle clínico da doença e ganhos expressivos em sobrevida global (KAHLER *et al.*, 2023).

Primeira geração: resultados e limitações do imatinibe como terapia padrão inicial

O imatinibe, introduzido como o primeiro inibidor de tirosina quinase (TKI) específico para a leucemia mieloide crônica (LMC), revolucionou o tratamento da doença, oferecendo uma alternativa mais eficaz e melhor tolerada em comparação com as terapias convencionais da época. Atuando diretamente sobre a proteína BCR-ABL1, responsável pela proliferação descontrolada de leucócitos na LMC, o imatinibe rapidamente se consolidou como a terapia padrão inicial para pacientes em fase crônica

(HEHLMANN, 2020; JABBOUR; KANTARJIAN, 2020).

Os resultados clínicos do imatinibe são amplamente documentados em estudos recentes. Pacientes tratados com o fármaco apresentam respostas hematológicas e moleculares robustas, além de sobrevida global significativamente aumentada, especialmente quando o tratamento é iniciado precocemente na fase crônica da doença (HEHLMANN, 2020; JABBOUR; KANTARJIAN, 2020). O acompanhamento farmacocinético do imatinibe tem se mostrado essencial para otimizar a resposta terapêutica, permitindo ajustes de dose individualizados que consideram a variabilidade na absorção e no metabolismo do medicamento (CORRAL ALAEJOS *et al.*, 2022). Além disso, o perfil de segurança do imatinibe é favorável: efeitos adversos são, na maioria das vezes, leves e manejáveis, permitindo que os pacientes mantenham uma boa qualidade de vida durante o tratamento (SEGURO *et al.*, 2021).

Apesar desses resultados positivos, o imatinibe apresenta limitações que devem ser observadas. Uma parcela de pacientes apresenta resistência primária ou desenvolve resistência secundária ao longo do tratamento, tornando necessário o monitoramento molecular contínuo e, em alguns casos, a mudança para terapias alternativas (JABBOUR; KANTARJIAN, 2020). Além disso, embora geralmente bem tolerado, o imatinibe pode impactar negativamente pacientes com comorbidades cardiovasculares preexistentes, reforçando a necessidade de avaliação e acompanhamento clínico rigoroso (SEGURO *et al.*, 2021). Outro ponto importante refere-se à descontinuação do tratamento: apenas pacientes que alcançam respostas moleculares profundas e sustentadas podem interromper a terapia com segurança (HEHLMANN, 2020).

Em suma, o imatinibe permanece como a terapia padrão inicial para LMC, oferecendo resultados clínicos consistentes, perfil de segu-

rança favorável e viabilidade de descontinuação em pacientes selecionados. No entanto, seu uso exige acompanhamento contínuo para detectar resistência, ajustar doses e monitorar efeitos adversos, destacando que, embora altamente eficaz, o imatinibe possui limitações que ainda demandam atenção clínica.

Segunda e terceira geração: dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e ponatinibe — comparação de eficácia e segurança

Os inibidores de tirosina-quinase (TKIs) de segunda e terceira geração representam um marco no tratamento da leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Filadélfia, com maior potência terapêutica e respostas moleculares mais rápidas e profundas em comparação ao imatinibe (SENAPATI *et al.*, 2023).

O dasatinibe demonstrou benefício significativo quando empregado precocemente em pacientes com resposta subótima, apresentando taxa cumulativa de MMR de 77% em 5 anos no estudo DASCERN (CORTES *et al.*, 2024). Entretanto, destaca-se a ocorrência de derrame pleural, um evento adverso importante associado ao uso de dasatinibe, cuja incidência aumenta com o tempo de tratamento e pode requerer redução de dose ou suspensão temporária (WU *et al.*, 2023).

O nilotinibe apresenta maior seletividade pelo alvo BCR-ABL1 e respostas moleculares profundas superiores, porém com maior incidência de eventos cardiovasculares e metabólicos, sendo necessário estratificar fatores de risco antes da escolha do fármaco (FERNANDO *et al.*, 2024). Dados de longo prazo do ENESTnd reforçam sua eficácia sustentada (KANTARJIAN *et al.*, 2021).

O bosutinibe demonstrou MMR de 73,9% versus 64,6% com imatinibe em 5 anos no estudo BFORE, além de maiores taxas de MR4 e MR4.5 (CORTES *et al.*, 2022). Seus efeitos adversos predominantes são gastrointestinais e

hepatobiliares, usualmente manejáveis (CORTES *et al.*, 2024).

O ponatinibe, da terceira geração, é altamente eficaz em resistência múltipla e diante da mutação T315I, intratável com outras gerações de TKIs. O estudo OPTIC demonstrou que a estratégia de dose adaptativa (45 mg → 15 mg após resposta) mantém eficácia e reduz eventos vasculares, otimizando a relação benefício-risco (JABBOUR *et al.*, 2024; (KANTARJIAN *et al.*, 2024)

De forma geral, a escolha do TKI deve ser individualizada, baseada em comorbidades (risco pulmonar, cardiovascular, GI), profundidade/velocidade desejada de resposta molecular e metas terapêuticas, como elegibilidade futura para tratamento livre de TKI (ZHANG *et al.*, 2024).

Resistência aos ITKS: mutações no gene BCR-ABL e estratégias de superação

A resistência mediada por mutações no domínio quinase de BCR-ABL1 constitui o mecanismo mais bem descrito de falha terapêutica em pacientes com leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Filadélfia, sendo responsável por alterar a afinidade e a dinâmica de ligação dos inibidores de tirosina-quinase (ITKs) e, conseqüentemente, pelo insucesso clínico em uma parcela significativa de casos (SUN *et al.*, 2024; KANTARJIAN *et al.*, 2024).

As mutações ocorrem em diferentes regiões do domínio quinase — incluindo o “P-loop”, a alça de ativação (A-loop) e o sítio do gate-keeper — e têm impacto clínico heterogêneo; a substituição T315I é paradigmática por abolir a interação crítica com a treonina 315 e conferir resistência a praticamente todos os ITKs ATP-competitivos das primeiras gerações, exigindo abordagens terapêuticas específicas (INNES *et al.*, 2024; KANTARJIAN *et al.*, 2024).

A detecção precoce e sensível de mutações de baixo nível é determinante para a interven-

ção terapêutica; tecnologias baseadas em sequenciamento de nova geração (NGS) demonstraram superior sensibilidade em relação ao sequenciamento por Sanger, identificando clones mutantes emergentes antes da falha clínica plena e guiando a decisão de troca de TKI ou adoção de estratégias alternativas (SOVERINI *et al.*, 2020; CHAUDHARY *et al.*, 2024).

Estratégias de superação incluem: (1) seleção racional do TKI com base no perfil mutacional (por exemplo, uso de ponatinibe em T315I), (2) combinação ou rotação terapêutica quando se identificam mutações compostas ou múltiplas falhas, (3) integração de inibidores alostéricos como o asciminibe para atingir sítios não-ATP dependentes, e (4) otimização farmacocinética/adesão por meio de TDM para excluir pseudo-resistência causada por níveis subterapêuticos do fármaco (WU *et al.*, 2024; KANTARJIAN *et al.*, 2024; BLOOD, 2024).

Apesar desses recursos, persistem desafios práticos e investigacionais: a padronização do rastreio periódico por NGS, a interpretação clínica de mutações de baixo VAF (*variant allele frequency*), a gestão de mutações compostas incis e o balanço entre eficácia e toxicidade (especialmente vascular no caso do ponatinibe) continuam a demandar evidências prospectivas e algoritmos clínicos refinados (SUN *et al.*, 2024; SOVERINI *et al.*, 2020; KANTARJIAN *et al.*, 2024).

A perspectiva futura aponta para um modelo integrado de medicina de precisão que combine monitoramento molecular ultrassensível, uso racional de ITKs seletivos e alostéricos, abordagens combinatórias dirigidas às células-tronco leucêmicas e plataformas genômicas que permitam antecipar a emergência de clones resistentes — com objetivo final de ampliar remissões profundas, reduzir a necessidade de exposição prolongada a ITKs e possibilitar estratégias seguras de descontinuação terapêutica

(CHAUDHARY *et al.*, 2024; WU *et al.*, 2024; INNES *et al.*, 2024).

Critérios de resposta molecular e monitoramento terapêutico na prática clínica

Na leucemia mieloide crônica (LMC) positiva para o cromossomo Filadélfia, o monitoramento da resposta molecular representa o principal parâmetro para avaliar a eficácia dos inibidores de tirosina-quinase (TKIs). A quantificação do transcrito BCR::ABL1 por RT-qPCR padronizado na Escala Internacional (IS) é considerada o padrão-ouro para acompanhar a resposta ao tratamento (CROSS *et al.*, 2023). As categorias de resposta incluem a resposta molecular maior (MMR), definida como BCR::ABL1^{IS} ≤0,1%, e as respostas profundas (DMR) MR⁴ (≤0,01%) e MR^{4,5} (≤0,0032%) desde que o gene de referência apresente sensibilidade adequada. Essa padronização possibilita a comparação entre laboratórios e o acompanhamento longitudinal confiável dos pacientes (CROSS *et al.*, 2023).

Os marcos temporais de resposta também possuem papel prognóstico: alcançar BCR::ABL1^{IS} ≤10% aos 3 meses e ≤1% aos 12 meses está associado a melhor sobrevida global e menor risco de progressão (KOHLEBRENNER *et al.*, 2023). Pacientes que não atingem tais metas são classificados como de resposta subótima, devendo ser reavaliados quanto à adesão, farmacocinética, interações medicamentosas ou presença de mutações no domínio quinase de BCR::ABL1, que podem justificar mudança de TKI (SAUGUES *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, a remissão livre de tratamento (*Treatment-Free Remission TFR*) tornou-se um objetivo factível em pacientes com resposta molecular profunda sustentada. Estudos recentes indicam que a manutenção de DMR por pelo menos dois anos, em laboratórios padronizados à IS, é pré-requisito para a descontinuação segura dos TKIs. Contudo, o

sucesso da TFR depende de monitorização molecular rigorosa após a suspensão e de equipe multiprofissional experiente para detectar precocemente qualquer elevação do BCR::ABL1 (GONG *et al.*, 2025; MOLICA, 2020).

O monitoramento terapêutico de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring TDM*) vem sendo investigado como estratégia complementar, especialmente para pacientes com suspeita de baixa adesão ou absorção alterada. Embora ainda não seja rotina, avanços metodológicos como o uso de microamostras de sangue seco ampliaram a viabilidade do TDM em oncologia. Entretanto, as decisões clínicas na LMC continuam baseadas predominantemente em parâmetros moleculares padronizados, sendo o TDM uma ferramenta de suporte (VEROUGSTRAETE *et al.*, 2022).

Perspectivas futuras: descontinuação segura, terapias combinadas e medicina de precisão na LMC

Nos últimos anos, a leucemia mieloide crônica (LMC) positiva para o cromossomo Filadélfia experimentou uma transformação substancial devido ao avanço dos inibidores de tirosina quinase (TKIs). A terapia direcionada conseguiu transformar uma doença anteriormente letal em um quadro crônico, com chances de vida semelhantes a uma população geral (CROSS *et al.*, 2023). A pesquisa e a prática clínica atualmente concentram-se não apenas no controle da doença, mais também na possibilidade de atingir a remissão sem tratamento (*Treatment-Free Remission – TFR*), considerada o new parâmetro de cura funcional (MOLICA *et al.*, 2019).

Diferentes estudos clínicos, tais como STIM, EURO-SKI e ENESTfreedom, demonstraram que uma interrupção segura dos TKIs é viável em pacientes que possuem uma resposta molecular major sustentada (MR4.5 por dois anos ou mais). Entretanto, apesar disso de 40%

a 60% dos pacientes manifestarem uma recaída molecular, a maioria consegue recuperar a resposta após a retomada do tratamento (GONG *et al.*, 2025). Além disso, o uso do PCR digital permite a identificação de níveis extremamente baixos de doença residual, favorecendo na seleção de candidatos elegíveis à TFR.

Um ponto crucial está na erradicação das células-tronco leucêmicas, que são os principais causadores devido a resistência terapêutica e risco de recidiva. As terapias combinadas emergem como uma alternativa promissora: a combinação de inibidores de tirosina quinase (TKIs) com interferon alfa peguilado (IFN- α 2b) demonstrou um aumento na profundidade da resposta molecular e uma possível modulação imunológica benéfica (MOLICA *et al.*, 2019). Entretanto, o ensaio experimental de agentes pró-apoptóticos, como o venetoclax, pode auxiliar na destruição dessas células resistentes, ampliando o número de pacientes qualificados para a suspensão segura.

A veracidade da medicina é o futuro do tratamento da LMC. Estudos genômicos revelaram mutações adicionais em genes como ASXL1, RUNX1, TET2 e DNMT3A, que podem afetar o prognóstico e a resposta aos inibidores de tirosina quinase (CROSS *et al.*, 2023). Logo, ensaios de sequenciamento de nova geração (NGS) estão sendo introduzidos na avaliação inicial de diagnóstico e em seu monitoramento molecular, proporcionando uma avaliação de risco aprimorada e precisa.

Uma nova vertente da medicina é o monitoramento terapêutico dos fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring – TDM*), que viabiliza a personalização individual das doses de TKIs de acordo com cada farmacocinética. Está prática melhora a adesão, potencializa a eficácia e reduz a toxicidade, principalmente em pacientes que possuem variações metabólicas substanciais (VEROUGSTRAETE *et al.*, 2022).

Finalmente, estudos de coorte, como o Registro Alemão de LMC, corroboram que a obtenção antecipada de respostas moleculares profundas está vinculada a taxas superiores de TFR e a um risco reduzido de progressão (KOHLEBRENNER *et al.*, 2023). A perspectivas futuras da LMC recomenda-se uma combinação entre terapias direcionadas, monitoramento molecular ultrasensível e medicina personalizada, implementando uma nova fase em que o intuito principal não é apenas o controle da doença, mas sim conquistar a remissão molecular estável e contínua.

Impacto clínico e econômico dos itk: adesão terapêutica, qualidade de vida e custo-efetividade

Nos estudos analisados observou-se que a terapia baseada em ponatinibe aumentou os benefícios dos TKIs com efeitos positivos em pacientes com LMC resistente a TKIs de segunda geração, mas também está se tornando um novo padrão de tratamento em LLA Ph- positiva. Em virtude disso, destaca-se que a dosagem de ponatinibe melhorou a tolerância ao tratamento, diminuiu os riscos cardiovasculares e o risco de toxicidade para a LMC em fase crônica. Com isso, o tratamento da LMC e o seu panorama foi modificado, já que houve uma melhora na taxa de sobrevida global de 80 a 90% em 10 anos (KANTARJIAN *et al.*, 2024). Assim, a dosagem de ponatinibe demonstra segurança nas respostas e favorece a elevada adesão ao tratamento com TKI (SENAPATI *et al.*, 2023).

Em relação ao asciminibe e olverembatinibe (TKIs de terceira geração) para LMC há evidências de um perfil de toxicidade melhor para o asciminibe e resultados iniciais promissores para o olverembatinibe (SENAPATI *et al.*, 2023). Além disso, os estudos apontam que esses fármacos poderão ampliar os benefícios de terapias de segunda linha e primeira linha se houverem uma segurança comprovada, forem

custo-efetivos e se indicarem melhorias nas taxas de resposta molecular profunda (KANTARJIAN *et al.*, 2024).

O nilotinibe demonstrou um índice menor para a progressão da doença e de óbitos em pacientes com LMC recém-diagnosticada em fase crônica, com evidência de elevada resposta molecular e de boa elegibilidade para remissão livre do tratamento. Nesse sentido, foi demonstrado uma taxa cumulativa de RM e de RMM maior com o nilotinibe em relação ao imatinibe (KANTARJIAN *et al.*, 2021).

Os TKIs de segunda geração estão relacionados com a diminuição do tempo para alcançar a remissão do tratamento, em virtude de sua capacidade de gerar respostas moleculares profundas em um período mais curto. Assim, sabe-se que os objetivos terapêuticos (sobrevida e remissão livre de tratamento), o perfil de toxicidade para o paciente, o risco de LMC e os custos do medicamento pautam a escolha entre o imatinibe e um TKI de segunda geração como tratamento inicial (SENAPATI *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

O surgimento dos inibidores de tirosina-quinase (ITKs) mudou radicalmente o curso da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) positiva para o cromossomo Filadélfia. A doença, que antes era invariavelmente fatal, se transformou, diante dos nossos olhos, em uma condição crônica, controlável e com sobrevida comparável à da população geral. A inibição seletiva da oncoproteína BCR-ABL1, o marco molecular da doença, representa francamente, um dos maiores e mais inspiradores feitos da oncologia moderna, inaugurando a era da medicina de precisão.

A evolução dos ITKs, do imatinibe aos agentes farmacológicos mais recentes, não se resumiu apenas ao ganho de potência. Seu desenvolvimento refletiu um esforço contínuo pa-

ra encontrar o equilíbrio ideal entre eficácia terapêutica, segurança clínica e preservação da qualidade de vida. As respostas moleculares profundas, especialmente a Resposta Molecular Maior (MMR) e as remissões sustentadas em níveis como MR^{4.5}, consolidaram-se como parâmetros centrais de sucesso. Fármacos de segunda e terceira gerações, como dasatinibe, Nilotinibe, bosutinibe, ponatinibe e, mais recentemente, asciminibe, ampliaram as possibilidades terapêuticas e propiciaram a perspectiva concreta da remissão livre de tratamento, um conceito que claramente redefine a ideia de cura funcional.

Apesar desta conquista notável, não podemos negligenciar a necessidade de cautela e uma personalização rigorosa. Cada ITK é acompanhado por um perfil particular de toxicidade, o que exige uma avaliação individualizada e uma gestão clínica cuidadosa. O dasatinibe, por exemplo, deve ser usado com prudência em pacientes com risco de complicações pulmonares; o nilotinibe requer atenção a eventos cardiovasculares e metabólicos; já o ponatinibe, que é vital para a mutação T315I, exige uma vigilância rigorosa de seus riscos vasculares. Mesmo o imatinibe, pioneiro dessa revolução, conserva um alto valor por sua segurança e pelo potencial de descontinuação em casos selecionados.

A resistência mediada por mutações no gene BCR-ABL1 ainda representa um dos principais desafios clínicos. Técnicas como o sequenciamento de nova geração (NGS) estão sendo cada vez mais utilizadas. Elas permitem a detecção precoce de clones mutantes, facilitando ajustes terapêuticos antes que o controle molecular seja completamente perdido. Estratégias como o emprego de inibidores alostéricos, e-

xemplificados pelo asciminibe e seu mecanismo de ação diferenciado, reforçam o conceito de tratamento racional e adaptativo, no qual o monitoramento genético orienta decisões que mantêm o paciente em trajetória de remissão duradoura.

Olhando para o futuro, o caminho mais promissor para a LMC é, sem dúvida, a integração total da medicina personalizada. O monitoramento terapêutico de fármacos surge como aliado para ajustar doses e otimizar adesão, fator decisivo para o sucesso a longo prazo. As terapias combinadas, associando ITKs a interferon-alfa ou agentes pró-apoptóticos, despontam na luta contra as células-tronco leucêmicas residuais, que, neste momento, são o maior obstáculo para a erradicação definitiva da doença.

Além dos aspectos biológicos, é essencial reconhecer o impacto humano e econômico desse avanço. A escolha terapêutica vai além da resposta molecular: envolve o custo-efetividade, o acesso, a tolerabilidade e, sobretudo, a qualidade de vida. A remissão livre de tratamento simboliza mais do que a supressão da doença, representa o retorno à normalidade, a libertação da dependência medicamentosa e a recuperação da autonomia do paciente.

Em resumo, o que fica claro é que o manejo atual da LMC-Ph⁺ é o resultado de duas décadas de refinamento científico e sensibilidade clínica. A tomada de decisão baseada em marcos moleculares, o manejo antecipado de efeitos adversos e a vigilância contínua frente à resistência compõem uma estratégia que une ciência e humanidade. Caminhamos, por fim, de um modelo de controle crônico para a possibilidade real de cura funcional. Essa nova perspectiva é uma conquista que vai além do laboratório e se traduz em esperança concreta para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CORRAL ALAEJOS, Á. *et al.* External evaluation of population pharmacokinetic models of imatinib in adults diagnosed with chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 88, n. 4, p. 1913–1924, 26 abr. 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- CORTES, J. E. *et al.* Early switch to dasatinib improves molecular response: final 5-year analysis of DASCERN. *Haematologica*, v. 109, n. 10, 2024. DOI: 10.3324/haematol.2023.283428.
- CORTES, J. E. *et al.* Five-year update of the BFORE trial: Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, v. 36, n. 3, p. 701–711, 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- CROSS, N. C. P. *et al.* European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, v. 37, n. 11, p. 2150–2167, 2023. DOI: 10.1038/s41375-023-02048-y.
- FERNANDO, F. *et al.* Cardiovascular risk in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Cardio-Oncology*, v. 6, p. 1–9, 2024. DOI: 10.1186/s40959-024-00245-x.
- GONG, X. *et al.* Challenges determining the best target duration of deep molecular response. *Leukemia*, v. 39, p. 810–815, 2025. DOI: 10.1038/s41375-025-02540-7.
- HEHLMANN, R. The new ELN recommendations for treating CML. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 11, p. 3671, 16 nov. 2020. doi: 10.3390/jcm9113671.
- JABBOUR, E. *et al.* Response-based dosing of ponatinib in the OPTIC trial. *Leukemia*, v. 38, p. 475–481, 2024. DOI: 10.1038/s41375-024-02159-0.
- JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*, v. 95, n. 6, p. 691–709, 10 jun. 2020. doi: 10.1002/ajh.25792.
- KANTARJIAN, H. M. *et al.* Long-term outcomes of nilotinib vs imatinib in ENESTnd. *Leukemia*, v. 35, p. 240–253, 2021. DOI: 10.1038/s41375-020-01111-2.
- KANTARJIAN, H. M. *et al.* Ponatinib: review of historical development, current status, and future research. *American Journal of Hematology*, v. 99, n. 8, p. 1576–1585, 2024. DOI: 10.1002/ajh.27355.
- KOHLBRENNER, K. *et al.* ELN treatment milestones in chronic myeloid leukemia are prognostic for achieving deep molecular response and treatment-free remission in routine care: results of the German CML Registry. *Blood*, v. 142, suppl. 1, p. 4539, 2023.
- MOLICA, M. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *European Journal of Haematology*, v. 105, n. 3, p. 257–265, 2020. DOI: 10.1111/ejh.13453.
- SAUGUES, S. *et al.* The initial molecular response predicts the deep molecular response but not treatment-free remission maintenance in a real-world chronic myeloid leukemia cohort. *Haematologica*, v. 109, n. 9, p. 2893–2907, 2024. DOI: 10.3324/haematol.2023.284860.
- SEGURO, F. S. *et al.* Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with chronic myeloid leukemia on tyrosine kinase inhibitors: risk assessment, stratification, treatment and monitoring. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 43, n. 2, p. 191–200, abr. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.04.009>.
- SENAPATI, J. *et al.* Management of chronic myeloid leukemia: modern overview of TKIs. *Blood Cancer Journal*, v. 131, n. 14, p. e35953, 2023. DOI: 10.1038/s41408-023-00823-9.
- VEROUGSTRAETE, N. *et al.* Therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors: state of the art and perspectives with dried blood microsamples. *Cancers (Basel)*, v. 14, n. 7, p. 1684, 2022. DOI: 10.3390/cancers14071684.
- WU, X. *et al.* Pleural effusion related to dasatinib in chronic myeloid leukemia: mechanisms, risk factors and management strategies. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1113462, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1113462.
- ZHANG, J. J. *et al.* Network meta-analysis of TKIs for newly diagnosed CML. *Translational Cancer Research*, v. 13, n. 7, p. 3783–3797, 2024. DOI: 10.21037/tcr-24-747.

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 6

TERAPIA GÊNICA E EDIÇÃO DE DNA (CRISPR-Cas9) NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
RAFAELA CAROLINE ALMEIDA REIS¹
PEDRO GUILHERME GOMES XAVIER²
MURIEL MAYER OLIVEIRA²
DAIANE MARQUES DA SILVA³
AGDIEL CARVALHO DE ASSIS VALENTA¹
FABIAN YTHALLO DE SOUSA ALIPIO¹
ADRIANA TELLES REGIS¹

VICTOR HAMADA TORELLI¹
ANA ANGÉLICA CUNHA MELO⁴
MARIA EDUARDA MATTANA SOUZA¹
BIANCA SABBAG FERREIRA¹
MARIA EDUARDA LEAL DE OLIVEIRA RODRIGUES¹
MARINA ROSSI CARRARO⁵

¹Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina.

³Discente – Medicina na Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis.

⁴Discente – Medicina na Instituto Master De Ensino Presidente Antônio Carlos.

⁵Discente – Medicina na Universidade Estadual de Londrina.

Palavras-Chave: Terapia Gênica; CRISPR-Cas9; Neoplasias Hematológicas.

DOI

10.59290/0013212199

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A terapia gênica representa uma das mais promissoras fronteiras da medicina moderna, oferecendo perspectivas inéditas para o tratamento de doenças genéticas, infecciosas e neoplásicas. Entre as inovações que impulsionaram essa área, destaca-se a tecnologia de edição genômica CRISPR-Cas9, um sistema de origem bacteriana que permite a modificação precisa e direcionada do DNA em células humanas. Segundo Mendes *et al.* (2024), “a tecnologia CRISPR-Cas9 tem revolucionado a biotecnologia e a medicina, oferecendo novas possibilidades para o tratamento de doenças genéticas e infecciosas”, sendo hoje um dos principais pilares no desenvolvimento de terapias gênicas aplicadas a neoplasias hematológicas.

As neoplasias hematológicas, como as leucemias, linfomas e mielomas múltiplos, caracterizam-se pela proliferação descontrolada de células hematopoiéticas, afetando a produção normal de células sanguíneas. Tradicionalmente, seu tratamento baseia-se em quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea; contudo, a resistência terapêutica e as recidivas permanecem grandes desafios clínicos. Nesse contexto, as terapias gênicas e celulares emergem como alternativas inovadoras. Breitenbach *et al.* (2024) destacam que as terapias celulares com linfócitos T modificados por receptor quimérico de antígeno (CAR-T) têm “alcançado altas taxas de resposta completa, especialmente em linfoma difuso de grandes células B e leucemia linfoblástica aguda”, demonstrando eficácia superior aos tratamentos convencionais.

O papel do CRISPR-Cas9 nesse avanço está na capacidade de aprimorar a engenharia genética dessas células terapêuticas, otimizando sua segurança e especificidade. A combinação entre edição gênica e terapia CAR-T permitiu o desenvolvimento de células T geneticamente

modificadas que reconhecem e destroem células tumorais com maior eficiência, reduzindo o risco de reações adversas graves. Mendes *et al.* (2024) observam que “a edição de células T por meio da CRISPR-Cas9 em pacientes com cânceres avançados resultou em respostas imunológicas robustas contra as células cancerígenas”, marcando um avanço sem precedentes na imunoterapia oncológica.

A base do sistema CRISPR-Cas9 consiste na ação de uma enzima, a Cas9, guiada por um RNA complementar (RNA-guia) que reconhece uma sequência específica do DNA-alvo, onde é induzido um corte de fita dupla. Esse corte pode ser reparado por mecanismos celulares, levando à inserção, deleção ou substituição de genes (JINEK *et al.*, 2012). Essa característica confere à técnica uma versatilidade que permite tanto corrigir mutações genéticas quanto reprogramar células imunes para o combate de neoplasias hematológicas.

A aplicação da edição gênica em cânceres hematológicos tem se mostrado particularmente promissora porque essas doenças envolvem células do sangue, que podem ser facilmente coletadas, modificadas e infundidas novamente nos pacientes. Essa abordagem, conhecida como *ex vivo* gene editing, permite que as células sejam geneticamente manipuladas fora do corpo antes de serem devolvidas ao paciente, garantindo maior controle sobre o processo. Mendes *et al.* (2024) enfatizam que “a CRISPR-Cas9 tem sido explorada para o tratamento de cânceres hematológicos, com resultados promissores em estudos clínicos iniciais, demonstrando sucesso na modificação de células T para tratar cânceres avançados”.

Entretanto, apesar do entusiasmo científico, desafios significativos persistem. A especificidade da edição genética ainda é uma preocupação central, já que mutações fora do alvo (“*off-target effects*”) podem gerar alterações genéticas indesejadas e comprometer a segurança do

tratamento (FU *et al.*, 2013). Nesse sentido, a integração de IA tem potencial para tornar a edição genômica ainda mais segura e eficiente, como indicam estudos recentes (MUN *et al.*, 2024; MOUSAVI *et al.*, 2024).

Além dos riscos de precisão, há desafios relacionados à entrega do sistema CRISPR-Cas9 às células-alvo, que pode ser realizada por vetores virais, nanopartículas lipídicas ou técnicas de eletroporação (KIM *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2016). Mendes *et al.* (2024) salientam que “a entrega eficiente do CRISPR-Cas9 às células do sistema imune é um dos pontos mais críticos para o sucesso terapêutico”, já que a viabilidade e a persistência das células T editadas são determinantes para uma resposta antitumoral sustentada.

No contexto clínico, o uso de CRISPR-Cas9 em neoplasias hematológicas refratárias tem sido objeto de ensaios clínicos pioneiros. O estudo conduzido por Stadtmauer *et al.* (2020), citado por Mendes *et al.* (2024), demonstrou que células T editadas geneticamente apresentaram segurança e capacidade antitumoral em pacientes com cânceres hematológicos avançados. Esses resultados sugerem que a tecnologia pode ser aplicada em combinação com terapias CAR-T para potencializar a eficácia e reduzir a toxicidade. Segundo Breitenbach *et al.* (2024), “a introdução de tecnologias de edição genética, como CRISPR-Cas9, permitiu a criação de células T com maior especificidade e menor risco de rejeição”.

A convergência entre terapia gênica, imunoterapia e biotecnologia de precisão está redefinindo o panorama do tratamento de neoplasias hematológicas. As terapias baseadas em CRISPR não apenas permitem eliminar mutações responsáveis pela proliferação celular anormal, mas também fortalecem a imunovigilância antitumoral. Como afirmam Mendes *et al.* (2024), “a CRISPR-Cas9 representa uma revolução na medicina, oferecendo novas possibilidades para

o tratamento de doenças genéticas e infecciosas, com grande potencial para os cânceres hematológicos”.

Apesar do progresso, a literatura reforça a necessidade de regulamentações rigorosas e estudos longitudinais que garantam segurança, eficácia e acessibilidade dessas terapias. A combinação de CRISPR-Cas9 com terapias CAR-T e inteligência artificial marca o início de uma nova era na medicina personalizada, na qual o tratamento de neoplasias hematológicas poderá ser ajustado ao perfil genético de cada paciente, aumentando as chances de remissão e sobrevivência.

MÉTODO

Este estudo de revisão realizou uma busca sistemática nas principais bases de dados: PubMed, SciELO, ScienceDirect, Scopus, Web of Science e LILACS. Para o levantamento bibliográfico, utilizaram-se os seguintes descritores: (“*Hematological Neoplasms*” OR “*Gene Therapy*”) AND (“*DNA Editing*” OR “*Biotechnology Treatment*”), com o objetivo de identificar publicações relevantes para a temática proposta. Foram incluídos artigos originais e revisões sistemáticas, publicados em português ou inglês, entre 2020 e 2025, que apresentassem relação direta com os objetivos do trabalho.

Para a seleção dos trabalhos elegíveis, foram estabelecidos critérios específicos de inclusão e exclusão. Inicialmente, realizou-se uma triagem dos estudos com base nos títulos e resumos. Aqueles que abordavam o tratamento de neoplasias hematológicas por meio de terapia gênica ou outras biotecnologias inovadoras foram selecionados para análise detalhada. Por outro lado, os estudos que não apresentavam relação direta entre os avanços biotecnológicos e o tratamento das neoplasias hematológicas, ou que careciam de resultados relevantes para

atender aos objetivos da pesquisa, foram excluídos.

Com base nisso, os dados coletados foram analisados e descritos com o propósito de contribuir para o aprimoramento e o avanço das tecnologias voltadas ao tratamento das neoplasias sanguíneas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise dos estudos selecionados, foi possível reunir valiosas evidências, atualizadas, sobre o papel da terapia gênica e das tecnologias de edição genômica, especialmente como a CRISPR- Cas9, nos tratamentos de neoplasias hematológicas. Os resultados apresentados resumem importantes avanços científicos e clínicos publicados entre 2020 e 2025. Os presentes estudos abordam importantes avanços nas técnicas de edição gênica, terapia celular como a CAR-T, além de outros mecanismos como o *Editing* e o *Prime Editing*, que ampliam a qualidade das intervenções genéticas.

As análises evidenciam o papel crescente das ferramentas moleculares, na redefinição diagnóstica e prognóstica em neoplasias hematológicas. Apesar dos avanços, ainda existem limitações éticas, dificuldade de entrega, questões financeiras e risco de seleção clonal.

Logo, os resultados a seguir refletem o cenário atual da terapia gênica aplicada às neoplasias hematológicas, através da abordagem dos desafios científicos e clínicos da CRISPR-Cas9.

Panorama das Neoplasias Hematológicas

As neoplasias hematológicas consistem em um grupo amplo de neoplasias que afetam o sistema hematopoiético. Embora a maioria das alterações genéticas associadas à predisposição a essas neoplasias seja adquirida, diversas através de alterações germinativas estão sendo reconhecidas. Nos últimos 15 anos, o uso de se-

quenciamento de nova geração (NGS) revolucionou os estudos acerca dessa patologia, possibilitando avanços significativos no diagnóstico, classificação, prognóstico e terapias direcionadas (como o uso de inibidores de BCR::ABL1, FLT3, JAK, IDH1/2, BCL2, BTK e PI3K) (ROSENQUIST, *et al.*, 2023).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022, forneceu a 5ª edição da Classificação de Tumores Hematolinfoides (OMS-HAEM5), desenvolvida por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematopatologistas, hematologistas, oncologistas, geneticistas, epidemiologistas e biólogos moleculares. Essa atualização reconheceu a importância crescente dos dados genéticos para diagnóstico das neoplasias linfóides e chamou atenção para a escassez de recursos diagnósticos em diversas regiões do mundo. Nessa nova classificação, essas neoplasias foram organizadas de acordo com a origem celular, pelas alterações genéticas e de acordo com o comportamento clínico, retirando a morfologia como critério principal. Os principais grupos incluem as neoplasias mieloides, linfóides e as histiocíticas/dendríticas (ALLAGIO *et al.*, 2022).

Geralmente, as neoplasias hematológicas são tratadas com quimioterapia, radioterapia e transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Porém, com o avanço da imunologia tumoral, surgiram terapias imunológicas direcionadas, como o uso de anticorpos monoclonais, anticorpos biespecíficos, conjugados anticorpo-fármaco e terapia com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) (ZHANG *et al.*, 2022). No entanto, pela possibilidade de recidiva posterior, tem sido intensamente pesquisado o desenvolvimento de novas estratégias para superar esses mecanismos de resistência e melhorar a resposta ao tratamento, como nanocorpos e CRISPR-Cas9 (LU *et al.*, 2022).

Bases da terapia gênica e edição de DNA

A análise dos estudos evidencia avanços expressivos nas tecnologias de edição genômica e sua incorporação progressiva na terapia gênica. As publicações analisadas demonstram que o sistema CRISPR/Cas9 continua sendo a principal ferramenta de modificação do genoma, embora novas abordagens, como a edição de base (*Base Editing*) e a edição prime (*Prime Editing*), tenham surgido como alternativas mais precisas e com menor risco de efeitos adversos.

De acordo com Zhang *et al.* (2024), o sistema CRISPR/Cas9 consolidou-se como o núcleo das estratégias de edição gênica pela sua eficiência, versatilidade e baixo custo relativo. A revisão destaca que essa tecnologia tem sido amplamente aplicada em modelos pré-clínicos de câncer, doenças genéticas e terapias celulares, evidenciando o seu potencial translacional. Contudo, permanecem desafios técnicos importantes, como efeitos fora do alvo (*off-target*), resposta imune contra componentes do sistema Cas e dificuldades de entrega eficiente às células-alvo.

Em outro estudo, Kim *et al.* (2023), descreveram o avanço das técnicas de *Prime Editing*, que permitem modificações no genoma sem a indução de quebras de dupla fita (DSBs). Essa abordagem possibilita a inserção, deleção ou substituição de pares de bases de maneira altamente específica, reduzindo a geração de mutações indesejadas (*indels*). O artigo reforça o potencial clínico dessa ferramenta, especialmente em doenças monogênicas, onde a correção pontual do DNA é suficiente para restaurar a função gênica normal.

A revisão de Lee *et al.* (2024) destacou que tanto o *Base Editing* quanto o *Prime Editing* já estão sendo testados em contextos clínicos, representando uma nova geração de terapias de precisão. Os autores descrevem ensaios clínicos em andamento com células CAR-T editadas por base editing, aplicadas no tratamento de neo-

plasias hematológicas. Esses resultados reforçam a viabilidade da utilização de editores de nova geração em terapias personalizadas, com menor toxicidade e maior especificidade.

No campo das doenças genéticas raras, Martínez-Gómez *et al.* (2024) relataram avanços na aplicação de base e *prime editing* para doenças retinianas hereditárias, demonstrando que essas técnicas podem corrigir mutações em células fotorreceptoras. Apesar dos resultados promissores, o artigo aponta desafios persistentes relacionados à entrega eficiente dos editores, imunogenicidade dos vetores virais e estabilidade da expressão gênica a longo prazo, fatores cruciais para a segurança clínica.

Por fim, Singh *et al.* (2023) descreveram o desenvolvimento de variantes da enzima Cas9 e Cas12, com maior especificidade e sensibilidade a estímulos endógenos e externos, como pH e temperatura. Essas versões aprimoradas visam aumentar a precisão da edição em células tumorais e reduzir efeitos indesejados. O estudo também discute o uso de sistemas de entrega responsivos a estímulos (*stimuli-responsive delivery*), que permitem ativar a edição apenas em microambientes tumorais específicos, otimizando a eficácia terapêutica.

De modo geral, os estudos demonstram uma transição da terapia gênica tradicional, baseada em inserção gênica, para abordagens que corrigem diretamente o DNA endógeno. O avanço das ferramentas de edição, do CRISPR clássico para o base e *prime editing*, representa um marco no avanço da medicina, embora ainda limitado por questões técnicas, de biossegurança e de regulação ética.

Mecanismo da tecnologia crispr-cas9

O sistema CRISPR-Cas9 é uma técnica de edição de genes, originário do sistema imunológico adaptativo de bactérias e arqueias, foi adaptado para ser uma ferramenta de edição genética em laboratório. O sistema é composto prin-

principalmente pela Cas9, com atividade de endonuclease de DNA e um RNA guia único (sgRNA), que é uma fusão de engenharia dos dois RNAs encontrados no sistema bacteriano original, o crRNA e tracrRNA (AKRAM *et al.*, 2021).

A Cas9, é uma proteína CRISPR de classe 2 isolada, possui dois domínios chamados RuvC e HNH. Esses domínios são responsáveis pela clivagem da dupla hélice. O domínio HNH corta a fita-alvo (a fita complementar ao sgRNA), enquanto o domínio RuvC corta a fita não-alvo (HAZAFÁ *et al.*, 2020).

O sgRNA funciona como um guia, direcionando a nuclease para o local exato do DNA que precisa ser cortado (AKRAM *et al.*, 2021), ele cumpre essa função através de uma sequência guia que hibridiza com a fita DNA/alvo por complementaridade de bases.

Após esse complexo ser montado, ele varre o DNA da célula à procura de uma sequência curta e específica chamada PAM (motivo adjacente ao protoespaçador), que funciona como um ponto de ancoragem para a Cas9 (HAZAFÁ *et al.*, 2020). Depois disso, ocorre uma verificação, a Cas9 abre a dupla hélice do DNA, permitindo que o sgRNA verifique se a sequência é o alvo correto. Se confirmado, a Cas9 ativa seus domínios e corta as duas fitas do DNA, em um processo chamado de quebra de fita dupla (DSB) (LI *et al.*, 2025).

Ao finalizar esse processo, a célula detecta o corte e inicia os mecanismos de reparo. É neste ponto que a modificação genética propriamente dita ocorre, através de dois caminhos principais: a Junção de Extremidades Não Homólogas (NHEJ) e a Recombinação Homóloga (RH). No mecanismo de NHEJ, que é o caminho de reparo mais frequente, a célula liga diretamente as pontas quebradas; este mecanismo é rápido, mas propenso à introdução de erros, e geralmente resulta em pequenas mutações que desativam o gene (AKRAM *et al.*, 2021). Já na

RH, se os cientistas fornecerem uma matriz de DNA exógeno (um molde de DNA saudável), a célula pode utilizar essa matriz para reparar o corte com precisão (LI *et al.*, 2025). É assim que um gene defeituoso pode ser substituído por uma sequência saudável.

Aplicações em leucemias e linfomas

As principais aplicações da terapia gênica e do sistema CRISPR-Cas9 em leucemias e linfomas concentram-se em três áreas: modificação de células imunes para imunoterapia, correção ou inativação de genes patogênicos, e modelagem de doenças para pesquisa translacional.

A aplicação mais avançada e clinicamente relevante é a edição genética de linfócitos T para produção de células CAR-T, especialmente em leucemias linfoblásticas agudas (LLA) e alguns linfomas. O CRISPR-Cas9 permite a inserção precisa do gene do receptor quimérico de antígeno (CAR) e a deleção de genes que limitam a eficácia ou aumentam a toxicidade, como PD-1, melhorando a persistência e atividade antitumoral das células CAR-T (ASSIS *et al.*, 2023). Ensaios clínicos já demonstram viabilidade e segurança dessa abordagem, embora ainda existam desafios relacionados a efeitos *off-target* e imunogenicidade (ALAYOUBI *et al.*, 2024).

Outra aplicação é a inativação de genes associados à resistência a quimioterapia ou à progressão tumoral. Por exemplo, a deleção de CXCR4 em células de leucemia mieloide aguda (LMA) usando CRISPR-Cas9 mostrou potencial para reduzir a migração e sobrevivência das células leucêmicas (REN *et al.*, 2022). Além disso, o CRISPR-Cas9 é utilizado para identificar e validar alvos terapêuticos, facilitando o desenvolvimento de novas drogas e estratégias de tratamento personalizado (SAHU *et al.*, 2023).

Por fim, a terapia gênica clássica (introdução de genes terapêuticos ou silenciamento de

oncogenes) também é explorada, mas enfrenta limitações quanto à entrega eficiente e à especificidade, sendo o CRISPR-Cas9 uma ferramenta promissora para superar essas barreiras (BEHROUZIAN FARD *et al.*, 2025).

Em resumo, as aplicações mais promissoras e avançadas do CRISPR-Cas9 e da terapia gênica em leucemias e linfomas envolvem a engenharia de células imunes para imunoterapia, a modificação de genes de resistência e progressão tumoral, e a modelagem de doenças para pesquisa translacional (MEHRAVAR *et al.*, 2020).

Terapia gênica e células car-t

A terapia gênica aplicada às células T com receptor quimérico de antígeno (CAR-T) representa um marco na medicina personalizada e tem revolucionado o tratamento das neoplasias hematológicas. Essa abordagem inovadora consiste na modificação genética dos linfócitos T do próprio paciente, realizada em laboratório, para que passem a expressar um receptor sintético capaz de reconhecer antígenos específicos presentes nas células tumorais, por exemplo, o CD19, amplamente expresso em leucemias e linfomas B. Após a reinfusão, essas células reprogramadas adquirem a capacidade de identificar e destruir seletivamente as células malignas, promovendo respostas duradouras mesmo em pacientes com doença refratária a terapias convencionais (CHEHELGERDI *et al.*, 2024).

Os resultados clínicos têm sido notáveis: taxas expressivas de remissão completa foram observadas em leucemias linfoblásticas agudas e linfomas não Hodgkin recidivantes, o que consolidou a terapia com células CAR-T como uma alternativa promissora e, em alguns casos, potencialmente curativa. Contudo, o avanço dessa tecnologia também trouxe novos desafios, entre eles destacam-se as toxicidades imunológicas, como a síndrome de liberação de ci-

tocinas e a neurotoxicidade, além das barreiras relacionadas ao alto custo e à complexidade do processo de produção individualizada (CETIN *et al.*, 2025).

Nos últimos anos, a integração entre a terapia gênica e as ferramentas de edição de DNA, especialmente o sistema CRISPR-Cas9, tem ampliado as possibilidades desse tratamento. O uso do CRISPR permite modificar com maior precisão os genes das células T, melhorando sua eficácia, reduzindo eventos adversos e até possibilitando o desenvolvimento de versões “*off-the-shelf*”, produzidas a partir de doadores saudáveis e prontas para uso em diversos pacientes. Assim, a combinação entre terapia gênica e células CAR-T inaugura uma nova era na oncologia hematológica, marcada por intervenções mais direcionadas, seguras e personalizadas, que transformam o modo como compreendemos e tratamos o câncer (CHEHELGERDI *et al.*, 2024).

Limitações e riscos da edição genética

A edição genética por CRISPR-Cas9 trouxe avanços significativos no tratamento de neoplasias hematológicas, permitindo o desenvolvimento de células CAR-T editadas e a modulação de genes relacionados ao câncer. Entretanto, sua aplicação em larga escala ainda apresenta limitações importantes, como o risco de mutações não intencionais em outras áreas do genoma (*efeitos off-target*) e a possibilidade de alterações estruturais no próprio local de edição, como grandes deleções, inserções e translocações. Há também desafios relacionados à entrega eficiente e segura do sistema CRISPR às células-alvo, especialmente em aplicações in vivo, além de respostas imunes contra proteínas de origem bacteriana que podem reduzir a eficácia ou causar toxicidade. Outro ponto de preocupação é o risco de seleção clonal e possível indução de proliferação celular descontrolada caso a edição beneficie células com maior po-

tencial tumoral. Além disso, os custos elevados e a complexidade operacional limitam o acesso e dificultam a expansão dessas terapias. Entre as soluções propostas estão o uso de enzimas mais precisas, editores que evitam cortes duplos no DNA, entrega transiente do sistema, seleção prévia de células editadas em abordagens ex vivo e monitoramento genômico contínuo após o tratamento. Embora os resultados clínicos iniciais sejam promissores, ainda é necessária vigilância prolongada, padronização de critérios de segurança e regulamentação rigorosa para garantir uso responsável e seguro, além de políticas que viabilizem acesso equitativo aos pacientes (FRANGOUL *et al.*, 2021).

Aspectos éticos e regulatórios

A aplicação da terapia gênica e das técnicas de edição genética como o CRISPR-Cas9 no tratamento das neoplasias hematológicas representa um marco significativo na medicina moderna, mas levanta uma série de questões éticas e regulatórias complexas que precisam ser cuidadosamente consideradas. A distinção entre a edição genética somática e germinativa é um dos pontos centrais desse debate. Enquanto a edição somática, que modifica apenas as células do paciente sem afetar a linhagem germinativa, é vista como uma intervenção terapêutica legítima, a edição germinativa, que altera o material genético herdável, suscita preocupações profundas relacionadas à hereditariedade de modificações e às implicações intergeracionais de tais mudanças (CYRANOSKI *et al.*, 2016).

Do ponto de vista ético, as discussões giram em torno de princípios fundamentais da bioética: autonomia, beneficência, não maleficência e justiça. O princípio da autonomia exige que o paciente seja plenamente informado e consinta de maneira livre e consciente, compreendendo riscos e benefícios da intervenção. A beneficência e a não maleficência impõem aos profissionais de saúde e pesquisadores a responsabili-

dade de maximizar os benefícios potenciais, minimizando possíveis danos, incluindo os efeitos fora do alvo e mutações indesejadas que podem ocorrer durante o processo de edição. Já o princípio da justiça questiona a equidade no acesso a essas terapias de alto custo, evitando que se tornem privilégio de poucos e ampliem desigualdades já existentes nos sistemas de saúde (CYRANOSKI *et al.*, 2016).

As regulações internacionais para a utilização clínica do CRISPR-Cas9 ainda estão em desenvolvimento, mas organismos como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a UNESCO têm enfatizado a necessidade de estruturas legais robustas e de supervisão ética rigorosa. Ensaaios clínicos com edição genética exigem aprovação de comitês de ética em pesquisa, protocolos detalhados de segurança e monitoramento prolongado dos participantes para detectar efeitos adversos a longo prazo. Além disso, agências reguladoras nacionais, como a ANVISA no Brasil e a FDA nos Estados Unidos, têm estabelecido critérios rígidos para garantir a qualidade e a rastreabilidade dos processos laboratoriais, especialmente em terapias que envolvem manipulação de células hematopoiéticas e imunológicas (CHEHELGERDI *et al.*, 2024).

Outro ponto importante é o tipo de intervenção, ex vivo ou in vivo. Na abordagem ex vivo, as células do paciente são coletadas, editadas em laboratório e reintroduzidas no organismo, permitindo maior controle e segurança. Já na edição in vivo, em que a modificação ocorre diretamente dentro do corpo, o risco de efeitos imprevisíveis é maior, exigindo protocolos ainda mais cautelosos. Em ambos os casos, a transparência no relato dos resultados e a responsabilidade na comunicação pública dos avanços científicos são essenciais para manter a confiança social e evitar interpretações equivocadas sobre os limites da tecnologia (HAAPANIEMI *et al.*, 2018).

Por fim, é indispensável abordar o tema da justiça global no acesso a terapias gênicas. O alto custo de desenvolvimento e aplicação dessas tecnologias pode acentuar desigualdades entre países e populações. Assim, políticas públicas devem garantir que o avanço científico se traduza em benefício coletivo, respeitando os direitos humanos e promovendo uma medicina mais inclusiva e ética. A consolidação de normas éticas e regulatórias claras e universais é, portanto, o caminho para que o CRISPR-Cas9 e outras formas de edição genética possam evoluir de maneira responsável, segura e equitativa, contribuindo efetivamente para o tratamento das neoplasias hematológicas e para o progresso da saúde global (HUMBERT *et al.*, 2021).

Avanços e perspectivas futuras

Nos últimos anos, a combinação entre terapia gênica e a tecnologia de edição de DNA CRISPR-Cas9 tem promovido avanços significativos no tratamento das neoplasias hematológicas. Além de permitir a correção de mutações genéticas, essa abordagem possibilita a modulação de células imunológicas e do microambiente tumoral, resultando em terapias mais precisas e eficazes. Triagens funcionais de alto rendimento com CRISPR em leucemias e linfomas vêm identificando novos alvos terapêuticos e vias de resistência tumoral, ampliando o potencial de tratamento dessas doenças. A integração da edição gênica com terapias celulares, como as células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T), representa uma das frentes mais promissoras, pois permite eliminar genes que favorecem rejeição, imunossupressão ou evasão tumoral, além de inserir características otimizadas nas células T para reconhecimento e destruição dos clones neoplásicos, superando limitações das CAR-T convencionais (GODBOUT *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços, a transição da edição gênica do laboratório para a prática clínica ain-

da enfrenta desafios. A entrega segura e eficiente do sistema às células-alvo, como a medula óssea e células tumorais residuais, continua sendo um obstáculo técnico, já que os vetores virais, nanopartículas e sistemas ribonucleoproteicos precisam de maior especificidade e menor toxicidade. Além disso, os efeitos fora do alvo (*off-target*), mosaicos genéticos e alterações imprevistas no genoma demandam rigorosos controles de segurança. Questões regulatórias, custos elevados e dificuldades de escalabilidade também limitam a adoção ampla dessas terapias (HUMBERT *et al.*, 2021).

Para o futuro, as perspectivas são extremamente promissoras. O aprimoramento de técnicas como a edição por bases (*“base editing”*), o *“prime editing”* e o desenvolvimento de variantes menores da enzima Cas devem ampliar a aplicabilidade clínica em hematologia. A personalização terapêutica surge como o próximo grande marco, combinando caracterização genômica individual, triagem funcional e modificação celular específica, permitindo tratamentos sob medida para cada subtipo de neoplasia hematológica. Além disso, pesquisas buscam aplicar a edição gênica diretamente *in vivo*, eliminando a necessidade de manipulação celular *ex vivo*, o que facilitaria o tratamento de doenças com envolvimento difuso da medula óssea (AUSSEL *et al.*, 2025).

Em síntese, a união entre terapia gênica e edição de DNA no contexto das neoplasias hematológicas representa uma fronteira inovadora e de enorme potencial terapêutico. Superadas as barreiras técnicas, de segurança e de acesso, essas tecnologias têm o poder de redefinir o padrão de tratamento, oferecendo possibilidades reais de remissão duradoura e até cura para pacientes que atualmente enfrentam prognósticos limitados. A próxima década promete consolidar um novo paradigma na hematologia, centrado na edição gênica, imunoterapia e medicina de precisão (HUMBERT *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A análise da literatura revela que a terapia gênica e a edição genômica mediada pela CRISPR-Cas9 inauguram uma nova era no tratamento das neoplasias hematológicas, oferecendo soluções altamente específicas e potencialmente mais eficazes do que as terapias convencionais. A capacidade de modificar com precisão o DNA das células tumorais ou das células imunes representa um avanço sem precedentes na oncologia, permitindo a criação de terapias personalizadas, como as células CAR-T aprimoradas por edição genética, que já demonstram resultados expressivos em pacientes refratários.

Os progressos científicos, como o *Base Editing*, o *Prime Editing* e o desenvolvimento de nucleases de alta fidelidade, ampliam a segurança e a aplicabilidade da edição gênica, enquanto os avanços no entendimento genômico das neoplasias fortalecem o uso dessas tecnolo-

gias no contexto clínico. No entanto, limitações persistem, especialmente relacionadas aos efeitos off-target, ao risco de rearranjos genômicos, às dificuldades de entrega e às barreiras econômicas e regulatórias.

Dessa forma, embora a CRISPR-Cas9 se consolide como uma ferramenta revolucionária, seu uso clínico precisa ser acompanhado de rigorosas avaliações de segurança, otimização das técnicas de entrega e padronização ética. Com o contínuo investimento em pesquisa e com a integração de inteligência artificial, biotecnologia e imunoterapia, a tendência é que a edição gênica se torne cada vez mais segura, previsível e acessível, contribuindo para tratamentos mais precisos, eficazes e personalizados. Em síntese, a convergência entre terapia gênica, CRISPR e imunoterapia representa um marco promissor na busca por tratamentos capazes de transformar o prognóstico das neoplasias hematológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAYOUBI, A. M. *et al.* CRISPR-Cas9 system: a novel and promising era of gene therapy for beta-hemoglobinopathies, hematological malignancy, and hemophilia. *Annals of Hematology*, v. 103, n. 6, p. 1805–1817, 2024. DOI: 10.1007/s00277-023-05457-2.
- ASSIS, A. J. B. *et al.* Therapeutic applications of CRISPR/Cas9 mediated targeted gene editing in acute lymphoblastic leukemia: current perspectives, future challenges, and clinical implications. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, 1322937, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1322937.
- AUSSEL, C.; CATHOMEN, T.; FUSTER-GARCÍA, C. The hidden risks of CRISPR/Cas: structural variations and genome integrity. *Nature Communications*, v. 16, n. 1, 7208, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-62606-z.
- BEHROUZIAN FARD, G *et al.* CRISPR-Cas9: a prominent genome editing tool in the management of inherited blood disorders and hematological malignancies. *Current Research in Translational Medicine*, v. 73, n. 4, 103531, 2025. DOI: 10.1016/j.retram.2025.103531.
- BREITENBACH, T. M. *et al.* Avanços no tratamento de neoplasias hematológicas com terapias CAR-T: uma revisão de ensaios clínicos recentes. *Revista Eletrônica Acervo Saúde e Educação (REASE)*, v. 10, n. 8, p. 2216–2224, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i8.15324.
- CETIN, B. *et al.* Advancing CRISPR genome editing into gene therapy clinical trials: progress and future prospects. *Expert Review of Molecular Medicine*, v. 27, e16, 2025. DOI: 10.1017/erm.2025.10.
- CHEHELGERDI, M. *et al.* Comprehensive review of CRISPR-based gene editing: mechanisms, challenges, and applications in cancer therapy. *Molecular Cancer*, v. 23, n. 1, 9, 2024. DOI: 10.1186/s12943-023-01925-5.
- CYRANOSKI, D. Teste da edição gênica por CRISPR em seres humanos pela primeira vez. *Nature*, v. 539, n. 7630, p. 479, 2016. DOI: 10.1038/nature.2016.20988.
- FRANGOUL, H. *et al.* CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 3, p. 252–260, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2031054.
- GODBOUT, K.; TREMBLAY, J. P. Prime editing for human gene therapy: where are we now? *Cells*, v. 12, n. 4, 536, 2023. DOI: 10.3390/cells12040536.
- HAAPANIEMI, E. *et al.* A edição genômica por CRISPR–Cas9 induz uma resposta de dano ao DNA mediada por p53. *Nature Medicine*, v. 24, n. 7, p. 927–930, 2018. DOI: 10.1038/s41591-018-0049-z.
- HAZAF, A. *et al.* CRISPR/Cas9: A powerful genome editing technique for the treatment of cancer cells with present challenges and future directions. *Life Sciences*, v. 263, 118525, 2020. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118525.
- HUMBERT, O *et al.* CRISPR/Cas9 for the treatment of haematological diseases: a journey from bacteria to the bedside. *British Journal of Haematology*, v. 192, n. 1, p. 33–49, 2021. DOI: 10.1111/bjh.16807.
- JINEK, M. *et al.* A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, v. 337, n. 6096, p. 816–821, 2012. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- MEHRAVAR, M. *et al.* Utilization of CRISPR/Cas9 gene editing in cellular therapies for lymphoid malignancies. *Immunology Letters*, v. 226, p. 71–82, 2020. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.07.003.
- MENDES, L. M. C. *et al.* CRISPR-Cas9 gene editing and its therapeutic applications: a literature review. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 8, e11513846681, 2024. DOI: 10.33448/rsd-v13i8.46681.
- PAWELCZAK, K. S. *et al.* Mecanismos de edição genômica por CRISPR-Cas9 a partir da biologia estrutural da reparação do DNA. *DNA Repair*, v. 91–92, p. 102871, 2020. DOI: 10.1016/j.dnarep.2020.102871.
- REN, X.-H. *et al.* A targeting delivery system for effective genome editing in leukemia cells to reverse malignancy. *Journal of Controlled Release*, v. 343, p. 645–656, 2022. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.02.012.

SAHU, S. *et al.* CRISPR-based precision medicine for hematologic disorders: advancements, challenges, and prospects. *Life Sciences*, v. 333, 122165, 2023. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122165.

STADTMAUER, E. A. *et al.* CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science*, v. 367, n. 6481, eaba7365, 2020. DOI: 10.1126/science.aba7365.

ZHANG, X. *et al.* CAR-T cell therapy in hematological malignancies: current opportunities and challenges. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 927153, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.927153.

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 7

NEOPLASIAS HEREDITÁRIAS: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO EM JOVENS

ANA CAROLINA MALDANER GRAEFF¹
ÁDRIA CARVALHO MONTEIRO¹
CINDY GIACOMELLI RIGO¹
EMANUELI LIVINALI ROSALEN¹
FERNANDA AUGUSTA DE BORTOLI DE CAMPOS¹
GABRIELE ROSSO FONTANA²
GABRIELI TONETTI CASONATTO²
GUSTAVO RATZLAFF BUENO¹
ISABELLA GOI SCARTON MONTEIRO¹
JENNIFER GABRIELLI LANZZARINI¹
LAURA WAVZENKIEVICZ²
LEONARDO RICCI CAIROS¹
MILENA MORAES¹
NATÁLIA GHETTINO¹
VITÓRIA PANIZ²

¹Discente - Medicina na Universidade de Passo Fundo.

²Discente – Medicina na Atitus Educação.

Palavras-Chave: Oncologia; Neoplasias Hereditárias; Jovens.

DOI

10.59290/9052532108

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As neoplasias hereditárias representam um conjunto de condições clínicas de grande importância no cenário oncológico atual, especialmente quando acometem indivíduos jovens. Estima-se que 10 a 15% de todos os tumores malignos são hereditários, configurando, assim, um subconjunto de grande valor epidemiológico. Dessa forma, o rastreamento dessas síndromes permite não apenas o diagnóstico precoce, mas também o desenvolvimento de estratégias de manejo direcionadas a defeitos germinativos específicos, ampliando a capacidade de prevenção e intervenção em estágios iniciais da doença (PONTI *et al.*, 2023).

Ultimamente, observa-se um aumento na incidência de variadas neoplasias em jovens, sobretudo o câncer colorretal de início precoce. Apesar da maioria dos casos serem esporádicos, síndromes hereditárias como a Síndrome de Lynch (SL) e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) são responsáveis por 2 a 5% de todos os cânceres colorretais, podendo representar até 14 a 30% dos casos diagnosticados antes dos 50 anos. Nesse viés, esses tumores constantemente possuem comportamento mais agressivo, com estágios avançados ao diagnóstico, configurando desafios no manejo clínico (LUNDQVIST, *et al.*, 2022). Ademais, a PAF caracteriza-se pela formação de centenas a milhares de adenomas colorretais na adolescência, tendo risco de progressão aproximado de 100% para câncer colorretal antes dos 45 anos, caso não tenha uma intervenção cirúrgica profilática (AELVOET, *et al.*, 2022).

Outrossim, a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) faz parte das síndromes hereditárias de predisposição ao câncer e apresenta um risco elevado de neoplasias de início precoce, principalmente para sarcomas, tumores do sistema nervoso central, carcinomas adrenocorticais e

câncer de mama, possuindo uma incidência global quase 24 vezes maior em comparação à população geral. (ACHATZ, *et al.*, 2025). Acerca dessa lógica, a Síndrome do Câncer Hereditário de Mama e Ovário (HBOC), também constitui uma importante condição genética, correspondendo em torno de 15% dos casos de câncer de mama, além de possuir risco aumentado para tumores mamários e ovarianos antes dos 50 anos, e maior predisposição para melanoma, câncer de pâncreas e próstata (YOSHIDA, 2021).

Portanto, este capítulo tem como objetivo descrever os principais aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos das síndromes: de Lynch, do Câncer Hereditário de Mama e Ovário, de Li-Fraumeni e da Polipose Adenomatosa Familiar. Além disso, busca destacar o impacto epidemiológico e social, evidenciando a relevância da discussão das formas de rastreamento e terapêutica dessas condições ascendentes na população hodierna.

MÉTODO

O seguinte capítulo caracteriza-se como um estudo descritivo de revisão de literatura, o qual analisou acerca de neoplasias hereditárias em pacientes jovens, enfatizando desafios no diagnóstico e formas de prevenção e buscou artigos acerca do tema por meio das bases de dados como PubMed, UpToDate e SciELO. Foram utilizados descritores relacionados a essa condição para uma pesquisa mais seletiva tais como “oncologia”, “neoplasias hereditárias”, “diagnóstico”, “manejo”, “pacientes adultos jovens”, “fatores de risco”. Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados de 2020 até o mês de outubro de 2025, artigos publicados em português, espanhol e inglês. Foram selecionados artigos que abordassem de forma clara este tema, que tivessem o texto na íntegra por acesso gratuito e que atendessem à proposta do capítulo.

lo. Ao total, foram selecionados 23 artigos principais que foram citados ao decorrer deste trabalho, conforme critérios de inclusão e exclusão abordados previamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bases genéticas

As síndromes de câncer hereditário (SCH) correspondem a cerca de 10% de todos os cânceres, embora muitas vezes não sejam reconhecidas de forma adequada. Elas surgem a partir de mutações que aumentam a predisposição ao desenvolvimento de tumores malignos e, na maioria dos casos, seguem um padrão de herança autossômica dominante, conferindo 50% de risco de transmissão aos descendentes (GARUTTI *et al.*, 2023).

As mutações humanas podem surgir em dois contextos: na linhagem germinativa e nas células somáticas. As mutações germinativas, presentes em óvulos, espermatozoides e suas células precursoras, são herdáveis e desempenham papel fundamental nas SCH. Já as mutações somáticas surgem em células do corpo ao longo da vida, não são transmitidas à prole e podem levar ao desenvolvimento de câncer (MEYERSON *et al.*, 2020). Assim, tanto as mutações germinativas quanto as somáticas têm impacto significativo na saúde.

Diversos genes estão associados às neoplasias hereditárias. Entre os mais estudados estão: BRCA1 e BRCA2 (ligados à síndrome de câncer de mama e ovário hereditário), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM (relacionados à Síndrome de Lynch), TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni), além de PALB2, ATM, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11 e MUTYH — este último associado à polipose e com padrão de herança recessivo (GARUTTI *et al.*, 2023).

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário é causada principalmente por vari-

antes patogênicas em BRCA1 e BRCA2, responsáveis por quase 30% dos casos de câncer de mama hereditário. Variações em outros genes, como TP53, CHEK2, ATM, STK11, PALB2 e PTEN, também contribuem para aumentar o risco, evidenciando a complexidade das bases genéticas dessa doença. Ao longo da vida, portadoras de variantes patogênicas em BRCA1 ou BRCA2 podem apresentar até 85% de risco de desenvolver câncer de mama. Para câncer de ovário, o risco pode chegar a 46% em BRCA1 e 20% em BRCA2. Os genes BRCA participam de mecanismos essenciais de reparo do DNA, regulação do ciclo celular e controle da expressão gênica, atuando como importantes supressores tumorais (FREITAS *et al.*, 2025).

Outras síndromes genéticas também aumentam o risco de câncer de mama. A Síndrome de Li-Fraumeni, causada por variantes no gene TP53, pode elevar esse risco a até 85% (GARUTTI *et al.*, 2023). O TP53, frequentemente chamado de “guardião do genoma”, codifica uma proteína supressora tumoral envolvida na parada do ciclo celular, reparo do DNA, senescência, apoptose e regulação metabólica (FREBOURG *et al.*, 2020).

A Síndrome de Lynch, responsável por cerca de 3% dos cânceres colorretais, decorre de mutações germinativas nos genes de reparo de erros de pareamento MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. A perda da função dessas proteínas compromete o reparo do DNA, gera instabilidade de microssatélites e leva a um estado de hipermutabilidade, favorecendo a carcinogênese (GARUTTI *et al.*, 2023).

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é outro exemplo de SCH, resultando de uma mutação germinativa no gene APC. Esse gene supressor tumoral participa do controle da adesão celular e da regulação da interação entre β -catenina e E-caderina. A PAF se caracteriza pelo surgimento, ainda na adolescência, de centenas

a milhares de adenomas colorretais que, sem intervenção, quase inevitavelmente evoluem para carcinoma (GARUTTI *et al.*, 2023).

Síndrome de Lynch

A Síndrome de Lynch (SL), ou *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC), é uma condição hereditária causada por variantes patogênicas germinativas nos genes de reparo de incompatibilidades do DNA — MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — ou por deleções no gene EPCAM, configurando um padrão de herança autossômica dominante. Trata-se de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer colorretal e endometrial com maior prevalência, mas ainda assim pode aumentar o risco de malignidades como câncer de ovário, próstata, trato urinário, estômago, pâncreas, intestino delgado, cérebro e pele. O câncer colorretal associado à SL apresenta peculiaridades clínicas relevantes, surgindo precocemente — geralmente entre 44 e 61 anos — e predominantemente no cólon proximal, com progressão acelerada de adenocarcinoma, estimada em cerca de 35 meses, em contraste quando comparado com os 10 a 15 anos observados nos casos esporádicos. Entre portadores de mutações patogênicas em MLH1, MSH2 ou MSH6, o risco cumulativo de câncer colorretal aos 70 anos pode variar entre 20% e 60%, dependendo do gene afetado e do sexo do portador (COSTA *et al.*, 2023).

Embora não existam critérios diagnósticos universais, a suspeita clínica deve ser levantada em indivíduos com câncer colorretal ou endometrial antes dos 50 anos, história familiar sugestiva envolvendo tumores do espectro da síndrome em múltiplas gerações, ou em casos de tumores sincrônicos ou metacrônicos. A análise inicial inclui a investigação de deficiência no sistema de reparo do DNA por meio de imunohistoquímica e testes de instabilidade de mi-

crossatélites, que possibilitam identificar perda de expressão das proteínas MMR e direcionar o diagnóstico molecular definitivo. A maioria dos portadores pode permanecer assintomática por muitos anos, o que destaca a importância da detecção precoce e da vigilância ativa em famílias de alto risco (KASTRINOS *et al.*, 2021).

Uma vez confirmado o diagnóstico, o manejo envolve estratégias de vigilância rigorosa, com colonoscopias realizadas a cada 1 a 3 anos, iniciando entre 25 e 35 anos, dada a rápida evolução tumoral associada à síndrome. Recomenda-se ainda exame clínico anual a partir dos 25 a 30 anos, com atualização periódica do histórico familiar e acompanhamento por profissionais familiarizados com as manifestações da SL. Após a identificação de um caso índice, inicia-se o teste genético em cascata para familiares de primeiro grau, permitindo reconhecer precocemente novos portadores e instituir medidas preventivas antes do surgimento da malignidade. Medidas gerais de redução de risco, como cessação do tabagismo, atividade física regular, dieta equilibrada, manutenção de peso saudável, limitação do consumo de álcool, vacinação adequada e proteção solar, também devem ser discutidas, embora os dados específicos sobre o impacto dessas modificações em portadores da síndrome ainda sejam limitados (COSTA *et al.*, 2023).

Nas mulheres, o risco aumentado — estimado entre 40% e 60% — de câncer endometrial torna fundamental o acompanhamento anual com ginecologista, podendo-se considerar ultrassonografia transvaginal ou biópsia endometrial em situações selecionadas. Entretanto, o rastreamento rotineiro não é universalmente recomendado devido ao risco de sobrediagnóstico e baixa relação custo-efetividade, sendo que a cirurgia redutora de risco pode ser indicada para aquelas que já completaram a paridade ou optam por medidas mais definitivas. Assim, a

abordagem integrada e multidisciplinar é essencial para reduzir a morbimortalidade associada à Síndrome de Lynch, garantir intervenção precoce e oferecer suporte clínico, educacional e psicossocial às famílias afetadas (UPTODATE, 2025).

Síndrome de Li-Fraumeni

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma condição genética hereditária que se manifesta por neoplasias malignas, geralmente em idade precoce. Isso ocorre devido a mutações em um gene responsável pela supressão tumoral, resultando em uma predisposição aumentada ao desenvolvimento de neoplasias malignas durante toda a vida do paciente. Esse gene, por ser de herança autossômica dominante, comumente se manifesta em mais de um membro da mesma família (EVANS & HANSON, 2025). Por esses motivos, é de extrema importância o rastreamento e acompanhamento do paciente e de seus familiares periodicamente após a confirmação com testes genéticos. Existe ainda a dificuldade no diagnóstico, que requer alta suspeição e atenção a critérios de investigação, já que as manifestações neoplásicas são tão distintas e podem ter diversos outros fatores causais, muito mais prevalentes que a síndrome genética (FREBOURG *et al.*, 2020).

A doença se inicia com uma mutação ou deleção do gene nomeado Tumor Protein 53 (TP53 ou P53), localizado no cromossomo 17p13.1, ou pela herança desse gene já mutado, e essa alteração se multiplica e prolifera pelos meios de divisão celular, inclusive de células germinativas (AEDMA & KASI, 2023). O gene P53 é, em condições normais, responsável por retardar o ciclo celular de células malignas e sinalizar para o início da apoptose, ou seja, a morte celular programada. Portanto, a falta desse gene ou a falha na sua função permite a proliferação e multiplicação de células atípicas e o

crescimento de tumores (EVANS & HANSON, 2025).

Pacientes portadores da Síndrome de Li-Fraumeni desenvolvem câncer de forma mais frequente e mais precoce em relação à população geral. Diversos tumores podem ser relacionados à doença, sendo os mais característicos: sarcomas ósseos e de tecidos moles, câncer de mama, tumores de sistema nervoso central e tumores adrenocorticais (EVANS & HANSON, 2025). Estudos demonstraram que o risco de desenvolvimento de qualquer tipo de neoplasia maligna até os 50 anos de idade é de 92,4% para mulheres e 59,7% para homens, e é estimado que 50% dos tumores relacionados à SLF ocorram aos 30-31 anos em mulheres e aos 46 anos em homens, com uma média de idade de início da primeira neoplasia de 28 e 17 anos, respectivamente (SCHNEIDER *et al.*, 2025). Além disso, o risco de desenvolvimento de um segundo tumor primário também é bastante aumentado, e ocorre em mais de 40% dos portadores da variante genética do TP53, com intervalos de tempo muito variáveis entre os tumores, e frequentemente após tratamentos baseados em quimio ou radioterapia (FREBOURG *et al.*, 2020; SCHNEIDER *et al.*, 2025).

O diagnóstico da SLA se dá por critérios clínicos e testes genéticos, com um painel multigênico ou um sequenciamento de gene único, para a identificação de variante patogênica, deleção ou duplicação do gene P53 (SCHNEIDER *et al.*, 2025). O avanço desses testes tem permitido um maior número de diagnósticos, no entanto, ainda não são de amplo acesso, e são indicados quando preenchidos critérios de suspeição clínica, com base nos critérios clássicos, baseados na descrição original da síndrome de Li-Fraumeni, ou nos critérios de Chompret, desenvolvidos mais recentemente, que são mais abrangentes e permitem ampliar os casos suspeitos (EVANS & HANSON, 2025).

Com base nessa pré-seleção clínica, os pacientes são referenciados a aconselhamento genético sempre que houver risco de um P53 de variante patogênica familiar, onde será definida, individualmente, a necessidade dos testes genéticos, que detectam apenas cerca de 70% a 75% dos casos, ou a investigação de diagnósticos diferenciais. Se os testes confirmarem a presença da mutação, os pacientes devem ser aconselhados com relação ao acompanhamento e rastreio periódico de neoplasias, assim como pacientes de alto risco, com histórico prévio pessoal ou familiar de tumores relacionados à SLF (AEDMA e KASI, 2023; FREBOURG *et al.*, 2020). Para isso, podem ser utilizados exames complementares de imagem e laboratoriais, além do exame clínico, que é imprescindível. Existem protocolos, como o *Genetic Tumor Risk Syndromes* (GENTURIS) e o protocolo de Toronto, que ajudam o médico a definir a periodicidade e o tipo de exames necessários para esse rastreamento, com base no histórico pessoal, familiar, idade de diagnóstico e tipo de câncer (FREBOURG *et al.*, 2020).

A estratégia mais eficaz e que deve ser priorizada no controle da Síndrome de Li-Fraumeni é o acompanhamento e rastreio direcionado, atentando à minimização da perda de seguimento dos pacientes. Para isso, é de grande importância o reconhecimento das neoplasias características, dos padrões familiares da síndrome e a utilização dos critérios de suspeição clínica para boa indicação do aconselhamento genético e posterior investigação e acompanhamento contínuo, para fins de prevenção, detecção precoce e cura.

Polipose adenomatosa familiar

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma síndrome hereditária de predisposição ao câncer colorretal, causada por mutações germinativas no gene APC, com herança autossômica

dominante. O início geralmente ocorre na adolescência, com o aparecimento de dezenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e reto, podendo evoluir para carcinoma antes dos 40 anos se não houver intervenção. Além das manifestações intestinais, podem ocorrer alterações extracolônicas, como pólipos gástricos, tumores desmoides, osteomas e lesões pigmentadas na retina, que auxiliam no reconhecimento clínico precoce (YEN *et al.*, 2022).

A suspeita de síndrome hereditária deve ser levantada diante de casos familiares de câncer colorretal precoce, presença de mais de 10 pólipos adenomatosos ou achados extracolônicos compatíveis. Em jovens, a ausência de sintomas específicos e a sobreposição com doenças intestinais benignas dificultam o diagnóstico inicial, exigindo investigação ativa em famílias com histórico sugestivo. A confirmação diagnóstica depende da análise molecular do gene APC, sendo o teste genético essencial não apenas para o paciente, mas também para o rastreamento de familiares em risco (ZAFFARONI *et al.*, 2024).

O rastreamento genético e o aconselhamento familiar constituem pilares fundamentais na prevenção da PAF. A detecção de mutações deve ser acompanhada por acompanhamento especializado, orientando a realização de colonoscopias seriadas a partir dos 12 anos e avaliação periódica de órgãos extracolônicos. O aconselhamento deve envolver discussões sobre herança, opções reprodutivas e impacto psicossocial do diagnóstico, especialmente em adolescentes. A abordagem multidisciplinar garante não apenas a prevenção do carcinoma colorretal, mas também o suporte emocional e educacional às famílias afetadas (KYRIAKIDIS *et al.*, 2023).

Câncer de mama e ovário hereditário

A síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC) caracteriza-se por predisposi-

ção a tumores mamários e ovarianos com início mais precoce do que na população geral, representando uma parcela significativa dos casos hereditários de câncer de mama (YOSHIDA, 2020).

A portadora de variantes patogênicas em BRCA1 tende a apresentar tumores de início mais jovem e com maior frequência de fenótipo triple-negative, enquanto portadoras de BRCA2 apresentam maior associação com tumores hormônio-receptores positivos; estas diferenças moleculares influenciam tanto a apresentação clínica quanto decisões terapêuticas (DUBSKY *et al.*, 2024). Por esse motivo as diretrizes atuais recomendam vigilância intensificada em portadoras ou indivíduos de alto risco — com início de vigilância por imagem em idades precoces (ex.: ressonância/mamografia a partir da metade dos 20 anos em muitos protocolos) e discussão individualizada sobre medidas de redução de risco (como salpingo-ooforectomia profilática) conforme o genótipo e preferências da paciente (DALY *et al.*, 2023).

A suspeita de síndrome hereditária deve ser levantada por sinais clínicos e familiares objetivos, incluindo câncer de ovário em qualquer idade, diagnóstico de câncer de mama em idades jovens (especialmente ≤ 45 anos), carcinoma mamário triplo-negativo ou carcinoma de mama em homem, múltiplos primários relacionados na mesma pessoa ou ocorrência de casos relacionados em familiares de primeiro e segundo grau; esses padrões aumentam a probabilidade de um defeito germinativo de alto impacto (DUBSKY *et al.*, 2024). Além disso, um histórico familiar com vários casos de câncer de mama/ovário, presença de variantes fundadoras em populações específicas ou diagnóstico de tumores associados a outros genes de alta penetrância também deve orientar encaminhamento para avaliação genética (DALY *et al.*, 2023).

As ferramentas de rastreamento genético atuais baseiam-se em técnicas de sequenciamento de nova geração e painéis multigênicos que permitem identificar variantes patogênicas em BRCA1/2 e em outros genes de risco (ex.: PALB2, CHEK2, ATM), embora o uso de painéis aumente também a taxa de variantes de significado incerto (VUS), exigindo interpretação cuidadosa e seguimento (LERNER-ELLIS *et al.*, 2020). O aconselhamento genético pré e pós-teste é essencial para explicar implicações clínicas, opções de vigilância, medidas de redução de risco e para coordenar o rastreamento em parentes (*cascade testing*), e modelos de “*mainstreaming*” e de tele-genética têm sido propostos para ampliar o acesso sem perder a qualidade do suporte psico-genético. (DUBSKY *et al.*, 2024). Finalmente, as diretrizes clínicas recomendam que a decisão sobre quem testar e como gerir portadores seja tomada em contexto multidisciplinar (oncologia, genética, ginecologia, cirurgia e apoio psicológico), com ênfase em rastreamento familiar e em estratégias individualizadas de prevenção e tratamento (DALY *et al.*, 2023).

Estratégias de rastreamento

A vigilância intensificada é uma das principais estratégias utilizadas para reduzir a mortalidade associada às neoplasias hereditárias. Esse acompanhamento contínuo permite o diagnóstico precoce de tumores, muitas vezes antes do surgimento de sintomas clínicos, o que aumenta consideravelmente as chances de tratamento curativo.

Nos casos da síndrome de Lynch, o rastreamento deve incluir exames ginecológicos regulares, colonoscopias e ultrassonografia transvaginal, conforme a faixa etária e o risco individual. Essas medidas visam detectar lesões precursoras e neoplasias em estágio inicial, reduzindo a necessidade de intervenções mais agres-

sivas. Estudos recentes demonstram que protocolos estruturados de vigilância permitem a detecção precoce de tumores, o que potencialmente melhora os desfechos clínicos (OMRAN *et al.*, 2022).

As cirurgias redutoras de risco são indicadas quando a probabilidade de desenvolvimento de determinados tipos de câncer é elevada, mesmo com vigilância rigorosa. Esses procedimentos têm como objetivo remover órgãos ou tecidos com alta suscetibilidade tumoral antes do aparecimento de qualquer lesão.

Entre as intervenções mais estudadas estão a salpingo-ooforectomia profilática em mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, e a histerectomia associada à ooforectomia em portadoras da síndrome de Lynch. Ambas as cirurgias mostraram redução significativa da incidência de câncer ginecológico, além de contribuir para o aumento da sobrevida global dessas pacientes.

A escolha pelo momento ideal da cirurgia depende de fatores como idade, desejo reprodutivo e histórico familiar, sendo sempre necessária uma avaliação multidisciplinar. Estudos recentes destacam que essa conduta profilática é o método mais eficaz de prevenção para mulheres de alto risco, principalmente quando associada à vigilância regular e aconselhamento genético (CONTE *et al.*, 2023).

Já as terapias direcionadas têm revolucionado o manejo das neoplasias hereditárias ao permitirem abordagens específicas conforme o perfil molecular do tumor. Os inibidores de PARP se destacam no tratamento de pacientes com mutações nos genes BRCA1/2, atuando sobre o reparo do DNA e promovendo morte seletiva das células tumorais (MASTRODOMENICO *et al.*, 2023).

Além disso, em tumores com deficiência de reparo de mismatch, como os associados à síndrome de Lynch, as imunoterapias com inibido-

res de checkpoint demonstraram eficácia significativa, representando uma alternativa moderna e promissora para esses casos (MASTRODOMENICO *et al.*, 2023). Essas terapias individualizadas mostram que compreender o perfil genético de cada paciente é fundamental para orientar tanto o tratamento quanto as medidas preventivas.

CONCLUSÃO

As neoplasias hereditárias se apresentam de modo relevante na área da oncologia contemporânea, sendo sua crescente incidência na população jovem um fator desafiador. Primariamente, esse aumento da incidência de tumores em jovens ocorre pela manifestação de Síndromes de Câncer Hereditário (SCH) - Síndrome de Lynch (SL), Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), Síndrome de Li Fraumeni (SLF) e Câncer hereditário de Mama e Ovário (HBOC) - as quais apresentam uma série de características em comum que reforçam seu impacto. Tais características envolvem: manifestação familiar, comportamento agressivo, risco cumulativo ao longo da vida e início prematuro. Esses elementos corroboram os desafios clínicos e reforçam a importância do diagnóstico clínico precoce.

Considerando que as Síndromes de Câncer Hereditário têm como base alterações genéticas, é fundamental entender que sua ocorrência deriva de mutações em genes responsáveis pela supressão tumoral e pelo reparo do DNA. Os principais genes alterados, em cada síndrome são: MLH1 e MSH2 na Síndrome de Lynch; gene APC, na Polipose Adenomatosa Familiar; BRCA1 e BRCA2 na Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário; variantes do TP53 na Síndrome de Li Fraumeni. O conhecimento das alterações desses genes promove um melhor rastreio, diagnóstico e, consequentemente, uma intervenção mais adequada.

Do ponto de vista epidemiológico, avalia-se que o tipo mais comum de lesão maligna são os tumores colorretais, associados diretamente à Síndrome de Lynch (SL) e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF). Quanto a PAF, sua manifestação mais importante ocorre por meio do desenvolvimento de pólipos adenomatosos no cólon e reto que, se não abordados adequadamente, podem evoluir para câncer (CA) colorretal antes dos 40 anos. Sua suspeita se eleva a partir de achados em exames de colonoscopia ou outras manifestações extracolônicas, cujos sintomas são dificilmente notados em pacientes jovens. Esse fato ilustra o papel fundamental da investigação ativa em famílias com histórico de PAF ou CA colorretal. Assim como na PAF, manifestações de tumores colorretais e extracolônicos podem levantar suspeita de Síndrome de Lynch, outra síndrome oriunda de alterações em vias genéticas que exige um olhar vigilante a fim de evitar a evolução maligna do quadro.

No entanto, na ausência de lesões focais ou tipicamente colorretais, há tumores, como os derivados da Síndrome de Li Fraumeni (SLF), que podem se desenvolver de forma difusa. Provenientes de mutações no gene TP53, os pacientes podem desenvolver malignidades em múltiplos sítios. Tais tumores podem ser de diferentes tipos, podendo atingir os tecidos conjuntivos, Sistema Nervoso Central, até mesmo câncer de mama. Essa clínica variada deve ser avaliada com atenção, objetivando o melhor seguimento ao paciente.

Além dessas, a Síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC) recebe grande

destaque e representa uma parcela significativa dos cânceres de mama na população jovem, sendo o fenótipo triple-negative o mais frequente - principalmente por variações no gene BRCA1. Portadoras de alterações em BRCA2 têm maior associação com tumores hormônio-receptores, características moleculares que guiam o tratamento. Nesse contexto, é indicada a vigilância intensificada em portadoras da alteração genética, pacientes de alto risco e aqueles com suspeita. Consideram-se fatores de suspeita da HBOC sinais clínicos e familiares objetivos, sendo CA de ovário em qualquer idade, CA de mama precoce, fenótipo *triple-negative*, histórico familiar e outros padrões cuja investigação é fundamental para a decisão terapêutica mais adequada.

Diante disso, a partir do entendimento clínico, epidemiológico e genético das Síndromes de Câncer Hereditário, vê-se a importância do estudo contínuo e atualizado de cada uma das síndromes e suas características, a fim de promover a detecção precoce e, consequentemente, evitar desfechos mais graves. Ademais, estratégias de prevenção como rastreamento intensificado, profilaxia e identificação de fatores de risco familiar são fundamentais para mitigar o efeito na população jovem. Baseado no discutido ao longo do capítulo, as estratégias de detecção e prevenção devem ser somadas a medidas terapêuticas acompanhadas de suporte psicológico e familiar, promovendo uma abordagem integrada e humanizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHATZ, M. I. *et al.* Update on cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Clinical Cancer Research*, v. 31, n. 10, p. 1831-1840, 2025. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3301.
- AEDMA, S. K.; KASI, A. Li-Fraumeni Syndrome. Em: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, ago. 2023.
- AELVOET, A. S. *et al.* Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis: new insights. *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, v. 58-59, p. 101793, 2022. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101793.
- CONTE, C. *et al.* Hereditary Women's Cancer: Management and Risk-Reducing Surgery. *Medicina*, v. 59, p. 300, 2023. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- COSTA, L. F. *et al.* Síndrome de Lynch: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, p. 21402-21409, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-168.
- DALY, M. B.; PAL, T.; MAXWELL, K. N. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 21, n. 10, p. 1000-1010, 2023. doi: 10.6004/jnccn.2023.0051.
- DUBSKY, P.; JACKISCH, C.; PALUCH-SHIMON, S. *et al.* BRCA genetic testing and counseling in breast cancer: how do we meet our patients' needs? *npj Breast Cancer*, v. 10, art. 77, 2024. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- EVANS, D. G.; HANSON, H. Li-Fraumeni Syndrome. Em: WEN, P. Y.; MAKI, R. G. (Ed.). *UpToDate*. Out. 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/li-fraumeni-syndrome>. Acesso em: 15 nov. 2025. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- FREBOURG, T. *et al.* Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *European Journal of Human Genetics*, v. 28, p. 1379-1386, 2020. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- FREITAS, R. M. D. *et al.* Hereditary breast cancer – what we have learned in the last decade. *Mastology*, v. 31, p. e20210041, 2021. DOI: 10.29289/2594539420210041.
- GARUTTI, M. *et al.* Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes*, v. 14, n. 1025, p. 1-27, 2023. DOI: 10.3390/genes14051025.
- KASTRINOS, F. *et al.* Gene-specific variation in colorectal cancer surveillance strategies for Lynch syndrome. *Gastroenterology*, v. 161, n. 2, p. 453-462.e15, 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.010.
- KYRIAKIDIS, F. *et al.* Updated perspectives on the diagnosis and management of familial adenomatous polyposis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 19, p. 1-12, 2023. DOI: 10.2147/TCRM.S394061.
- LERNER-ELLIS, J.; MIGHTON, C.; LAZARO, C. *et al.* Multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer in the province of Ontario. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 147, n. 3, p. 871-879, 2021. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- LUNDQVIST, E. *et al.* Hereditary evaluation and genetic counselling in young individuals with colorectal cancer in a population-based cohort. *Surgical Oncology*, v. 41, p. 101741, 2022. DOI: 10.1016/j.suronc.2022.101741.
- MASTRODOMENICO, L. *et al.* Personalized Systemic Therapies in Hereditary Cancer Syndromes. *Genes*, v. 14, p. 684, 2023. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- MEYERSON, W. *et al.* Origins and characterization of variants shared between databases of somatic and germline human mutations. *BMC Bioinformatics*, v. 21, n. 227, p. 1-22, 2020. DOI: 10.1186/s12859-020-3508-8.
- OMRAN, M. *et al.* Whole-Body MRI Surveillance—Baseline Findings in the Swedish Multicentre Hereditary TP53-Related Cancer Syndrome Study (SWEP53). *Cancers*, v. 14, p. 380, 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.

PONTI, G. *et al.* Hereditary breast and ovarian cancer: from genes to personalized medicine. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 185, p. 154680, 2023. DOI: 10.1080/10408363.2023.2234488.

SCHNEIDER, K. *et al.* Li-Fraumeni Syndrome. Em: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. *et al.* (Ed.). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, maio 2025.

UPTODATE, Inc. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Cancer screening and management. In: CONNOR, R. F. (Ed.). *UpToDate*. Wolters Kluwer, 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/lynch-syndrome-hereditary-nonpolyposis-colorectal-cancer-cancer-screening-and-management>. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.

YEN, T. *et al.* APC-associated polyposis conditions. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.

YOSHIDA, R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*, v. 28, n. 6, p. 1167–1180, 2020. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.

ZAFFARONI, G. *et al.* Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), MUTYH-associated polyposis (MAP) and related syndromes. *British Journal of Surgery*, v. 111, n. 5, p. 523–539, 2024. DOI: 10.1093/bjs/znad059.

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 8

INIBIÇÃO DAS VIAS DE SINALIZAÇÃO CELULAR NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: AVANÇOS E PERSPECTIVAS

AGATA DA SILVA MACHADO¹
LANNARA DE ARAÚJO PEREIRA¹
LUCAS MALAQUIAS FRANÇA¹
VINICIUS CAVALCANTE SANTOS¹
EMILLY DE JESUS SILVA¹
MARCUS KAIC ARAUJO AQUINO DA SILVA¹
RAQUEL YASMIN CRUZ MARTINS¹
JULIANNA JESUS MOURA LEANDRO¹
MARJORIE PEREIRA GUALTER²

CARLA FERNANDA COUTO RODRIGUES³
EVERTON JOSÉ FERREIRA DE ARAÚJO⁴
DALHANE STEPHANY DA CONCEIÇÃO COUTINHO¹
ELIVY MARCELLA SILVA E SILVA¹
MARIA CLARA SALES RODRIGUES¹
VITÓRIA RÉGIA VASCONCELOS MARQUES DOS SANTOS¹

¹Discente - Farmácia da Universidade Federal do Piauí.

²Discente – Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí.

³Discente – Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco.

⁴Docente – Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí.

Palavras-Chave: Leucemia Mieloide Crônica; Resistência aos Inibidores da Tirosina Quinase; Novos Alvos Terapêuticos.

DOI

10.59290/5211325480

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas constituem um grupo heterogêneo de doenças com impacto crescente na carga global de morbidade e mortalidade, sendo responsáveis por centenas de milhares de novos casos anuais em escala global. Dentro desse grupo, a leucemia mieloide crônica (LMC), embora relativamente rara, com incidência anual aproximada de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes, apresenta relevância marcante. Essa importância decorre não apenas da sua história natural passível de modificação por terapias-alvo, mas também do aumento da prevalência resultante da melhoria expressiva na sobrevida do indivíduo acometido (JABBOUR; KANTARJIAN, 2025).

Na LMC, o evento genético central é causado pela translocação cromossômica t(9;22)(q34;q11), responsável pela formação do cromossomo Philadelphia e do gene de fusão BCR-ABL1. Esse gene codifica a enzima tirosina quinase constitutivamente ativa, que desencadeia a sinalização proliferativa desregulada e o bloqueio da diferenciação celular (LEAK *et al.*, 2025). A oncoproteína BCR-ABL1 ativa múltiplas vias de sinalização intracelular, favorecendo a sobrevivência, a proliferação e a evasão da morte celular programada. Entretanto, a persistência de subpopulações de células-tronco leucêmicas dotadas de resistência intrínseca aos inibidores da tirosina quinase (TKIs) contribui para recaídas e limitações à cura definitiva. Essa limitação justifica a necessidade de estratégias de investigação que visem não somente o BCR-ABL1, mas também as vias de sinalização a ele associadas (LAHMOUD *et al.*, 2025).

Nos últimos anos, a LMC apresentou avanços relevantes no diagnóstico e no tratamento. No cenário terapêutico, a evolução foi marcada pela transição do uso de quimioterápicos, como busulfan e hidroxiureia, e do transplante de cé-

lulas-tronco hematopoiéticas, estratégias associadas à alta toxicidade e baixas taxas de cura, para a introdução dos TKIs. O imatinibe, primeiro fármaco dessa classe, revolucionou o manejo clínico da doença ao bloquear de forma eficiente a proteína BCR-ABL1. Posteriormente, a chegada de TKIs de segunda e terceira gerações ampliaram o arsenal terapêutico frente às mutações resistentes. Apesar desses progressos, ainda persistem desafios significativos, como a resistência terapêutica e a persistência de células-tronco leucêmicas (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a inibição de vias de sinalização celular tem se mostrado uma estratégia promissora. Cascatas como RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR e JAK/STAT regulam processos importantes para a proliferação e sobrevivência das células leucêmicas. O bloqueio seletivo dessas vias oferece potencial para superar a resistência aos TKIs e ampliar as perspectivas de controle terapêutico da LMC (MARTINS *et al.*, 2024).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar os avanços na inibição das vias de sinalização celular na LMC. A investigação será guiada pela seguinte pergunta norteadora: como a inibição de vias de sinalização celular pode superar a resistência aos inibidores de tirosina quinase e ampliar o controle terapêutico da leucemia mieloide crônica? Sob essa perspectiva, propõe-se analisar os mecanismos moleculares de resistência ao imatinibe e a outros TKIs, bem como identificar alvos terapêuticos emergentes, avaliar estratégias de terapia combinada e explorar eixos moleculares capazes de controlar a resistência da LMC.

MÉTODO

Este capítulo foi desenvolvido sob o formato de uma revisão integrativa da literatura, com base em evidências encontradas a partir de

estudos pré-clínicos relacionados à inibição de vias de sinalização celular na LMC. Para isso, foi realizada uma busca sistematizada em diferentes bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As buscas foram realizadas em outubro de 2025, contemplando todos os trabalhos disponíveis, sem restrição inicial quanto ao idioma.

Para estruturar a questão de pesquisa, adotou-se a lógica adaptada do modelo PICO, de forma a orientar a seleção dos estudos. Assim, a população de interesse incluiu modelos celulares e animais de LMC, a intervenção foi representada por inibidores de vias de sinalização celular, incluindo TKIs de diferentes gerações, e por combinações terapêuticas com outros moduladores de sinalização, enquanto os desfechos analisados corresponderam a alterações moleculares, celulares e funcionais relacionadas à progressão ou regressão da doença.

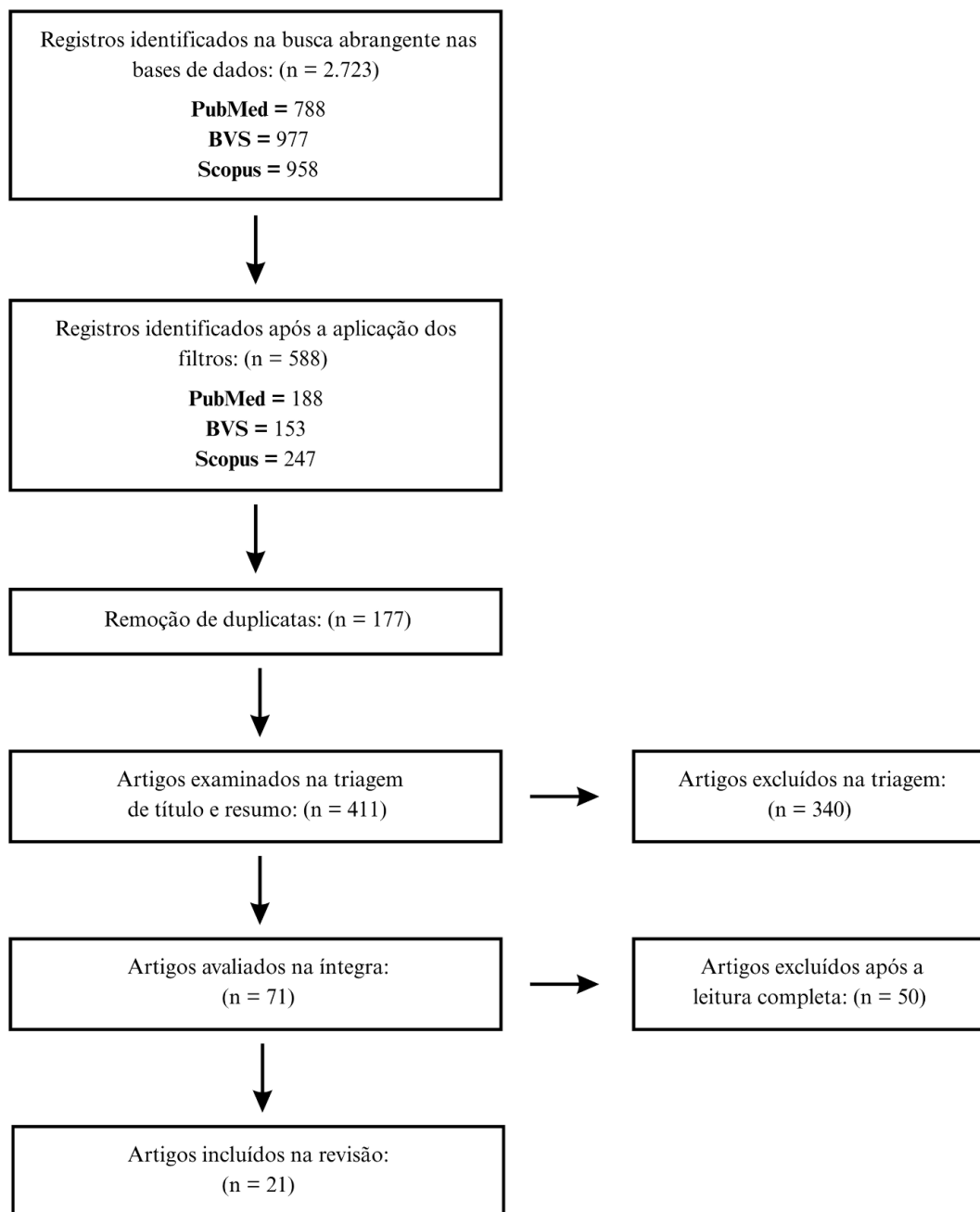
A estratégia de busca utilizou combinações de descritores controlados e termos livres relacionados à doença e à inibição de vias de sinalização. Foram utilizados os seguintes termos de busca: “*chronic myeloid leukemia*”, “CML”, combinados a “*inhibitor*”, “*signal transduction*” e “*signaling pathways*”. Os descritores foram adaptados conforme as especificidades de cada base, com uso de operadores booleanos apropriados.

Os critérios de inclusão englobaram estudos originais de caráter pré-clínico, publicados entre 2020 e 2025, conduzidos *in vitro* em linhagens celulares humanas ou primárias, e *in vivo* em modelos animais, que tivessem avaliado inibidores seletivos ou com múltiplos alvos de vias de sinalização associadas à fisiopatologia da LMC. Foram incluídos trabalhos que apre-

sentassem desfechos moleculares, celulares e funcionais em modelos animais. Excluíram-se estudos exclusivamente clínicos, pesquisas sem dados experimentais, como relatos de caso, teses, dissertações, artigos de opinião, cartas ao editor, resumos de eventos científicos, estudos indisponíveis na íntegra, trabalhos exclusivamente sobre aspectos epidemiológicos, diagnósticos ou prognósticos, sem foco em inibição de vias de sinalização e estudos que abordassem outras neoplasias hematológicas ou outros tipos de cânceres, sendo mantidas revisões apenas quando úteis para contextualização teórica, não compondo a síntese final dos resultados.

A etapa inicial consistiu em uma busca abrangente, sem delimitações quanto ao idioma ou ao ano de publicação, a qual resultou na identificação de 2.723 artigos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, como recorte temporal e idioma, foram selecionados 588 artigos. Após a exclusão de 177 duplicatas, restaram 411 publicações para a triagem de títulos e resumos. Destas, 340 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, resultando em 71 estudos selecionados para leitura na íntegra. Após essa etapa, 21 artigos foram incluídos na revisão final e compuseram a base de análise deste capítulo. Os estudos potencialmente relevantes foram avaliados na íntegra, resultando em um conjunto final de 21 artigos que compuseram a base analítica deste capítulo. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos seguiu os princípios do modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), adaptado à metodologia da revisão integrativa, conforme representado na **Figura 8.1**.

Figura 8.1 Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão investigaram distintos mecanismos moleculares envolvidos na resistência aos TKIs utilizados no tratamento da LMC, bem como potenciais alvos terapêuticos e estratégias capazes de restaurar a sensibilidade das células leucêmicas ao tratamento. De forma geral, os trabalhos analisados abrangeram modelos *in vitro*, *in vivo* e análises

translacionais, contemplando tanto mecanismos dependentes quanto independentes de BCR-ABL1.

Os resultados encontrados evidenciaram múltiplas vias associadas à resistência adquirida, incluindo alterações no estresse oxidativo, desregulação mitocondrial, modulação de vias de sobrevivência, participação de proteínas transportadoras de efluxo, atuação de micro-RNAs, além de alterações metabólicas e remo-

delamento do microambiente tumoral. Os estudos também identificaram eixos sinalizadores específicos, como STAT5A/miR-202-5p/USP-15/caspase-6, ASXL1–ALOX5–BLTR–AKT e CXCR2 mediado por IL-8 e GRO, contribuindo para manutenção da proliferação celular e escape terapêutico.

Além desses achados, foram descritos diversos alvos emergentes com potencial terapêutico, como CK2, HSP90 α , PAK6, USP6, AKR-1C3, EPHB4 e FLT3, cuja inibição farmacológica ou genética demonstrou reduzir a proliferação, induzir apoptose e restaurar a resposta aos TKIs, inclusive em células portadoras da mutação T315I. Compostos experimentais e reposicionados, como CX-4945, KF1601, KW-2478, LY293111, JKST6, chidamida, cilostazol, meloxicam, vitamina D3, itraconazol e VS-5584, apresentaram efeitos promissores, isoladamente ou em combinação.

Por fim, diferentes abordagens terapêuticas combinadas, envolvendo TKIs e moduladores metabólicos, inibidores de vias de sobrevivência, antagonistas de receptores, moduladores epigenéticos e estratégias baseadas em CRISPR/Cas9, demonstraram sinergismo na indução de apoptose, redução da quiescência de células-tronco leucêmicas e reversão de fenótipos resistentes. Em conjunto, os estudos ressaltam a complexidade da resistência na LMC e apontam múltiplas possibilidades terapêuticas que podem ser exploradas em futuras aplicações clínicas.

Mecanismos moleculares de resistência ao imatinibe e outros TKIs

Nos últimos anos, tem se tornado evidente que a resistência ao imatinibe e a outros TKIs na LMC não se limita apenas a mutações pontuais no gene BCR-ABL1, mas envolve também mecanismos moleculares alternativos que sustentam a sobrevivência e a proliferação das células leucêmicas. Pesquisas recentes demons-

traram que a daunorrubicina (DNR) pode induzir a apoptose de células-tronco leucêmicas resistentes ao imatinibe, mesmo na ausência de mutações no BCR-ABL1. A ação ocorre por meio da produção de espécies reativas de oxigênio mediada por NOX4, ativando p38 MAPK e inibindo as vias Akt e ERK, levando à supressão do gene antiapoptótico MCL1. Esse efeito ocorre através da regulação integrada em níveis transcricional e pós-transcricional, envolvendo a degradação da proteína Sp1, mediada pela ligase β -TrCP, e a redução da fosforilação da proteína CREB, fatores que juntos contribuem para a diminuição da expressão de genes antiapoptóticos. A combinação de DNR com imatinibe potencializou sua citotoxicidade ao inibir a expressão de ABCB1, uma proteína responsável pelo efluxo de fármacos e resistência medicamentosa, e aumentar a retenção intracelular do fármaco, superando a resistência associada ao efluxo. Esses mecanismos, confirmados também na linha celular KU812 de LMC, sugerem que a citotoxicidade da DNR depende, principalmente, do estresse oxidativo e da desregulação mitocondrial, mais do que do dano direto ao DNA (CHIOU *et al.*, 2022).

Outro mecanismo identificado de resistência na LMC é o eixo STAT5A/miR-202-5p/USP15/Caspase-6, no qual a ativação de STAT5A aumentou a expressão de miR-202-5p, suprimindo USP15 e caspase-6, bloqueando a apoptose e favorecendo a sobrevivência celular independentemente de mutações em BCR-ABL1. Do ponto de vista translacional, a pimozida, inibidor de STAT5A, restaurou a expressão de USP15 e caspase-6, potencializando a ação do imatinibe, enquanto o miR-202-5p se apresenta como possível biomarcador de resistência e progressão. Esses achados sugerem novas estratégias terapêuticas combinadas e personalizadas para o manejo da LMC refratária (NIE *et al.*, 2020).

A resistência ao dasatinibe, outro TKI, também pode ocorrer de forma independente de *BCR-ABL1*. Células resistentes K562/DR e KU812/DR apresentaram ativação exagerada da via ERK1/2. Essas células também se mostraram resistentes a outros medicamentos da mesma classe, como nilotinibe e ponatinibe. Ao investigar quais vias de sinalização estavam alteradas, os cientistas descobriram que as células resistentes apresentavam uma ativação exagerada da via ERK1/2, uma rota que favorece a proliferação e a sobrevivência celular. Essa ativação foi ligada ao aumento da expressão de duas proteínas chamadas MOS e TPL2, que funcionam como "interruptores" capazes de ligar a via de ERK1/2. Para confirmar esse papel, os pesquisadores bloquearam MOS e TPL2 usando técnicas de silenciamento gênico (siRNA) e também testaram o trametinibe, um inibidor da via MEK/ERK. Nos dois casos, a ativação de ERK1/2 diminuiu e as células voltaram a ser sensíveis ao dasatinibe, recuperando sua eficácia contra a LMC (TSUBAKI *et al.*, 2023).

Por fim, outro possível mecanismo de resistência envolve a proteína AKR1C3, que é uma proteína redutase que catalisa reduções dependentes de NADPH. Ela está envolvida na regulação de vias de sinalização, como a via MAPK/ERK, que promove a sobrevivência das células leucêmicas, além de influenciar processos apoptóticos ao diminuir a atividade da caspase 3, reduzindo a morte celular programada. Assim, como revelado no estudo de Pan *et al.* (2021), a expressão elevada de AKR1C3 no microambiente da medula óssea contribui para que as células de LMC resistam ao efeito do medicamento imatinibe. A regulação dessa proteína é controlada pelo microRNA miR-379-5p, que normalmente suprime a expressão de AKR1C3. No entanto, no microambiente tumoral, a expressão de miR-379-5p está reduzida, levando ao aumento de AKR1C3. Portanto, a

elevação de AKR1C3, desregulada pela diminuição do miR-379-5p, cria um ambiente que favorece a sobrevivência das células de LMC mesmo na presença do tratamento com TKIs, contribuindo para a resistência ao medicamento.

Potenciais alvos terapêuticos emergentes

A identificação de novos alvos moleculares tem se mostrado essencial para superar a resistência aos TKIs na LMC. A proteína quinase CK2 tem se destacado como um alvo terapêutico relevante, especialmente em células portadoras da mutação T315I, reconhecida como uma das mais resistentes às terapias atuais. Estudos demonstraram que a CK2 está hiperativada nessas células, promovendo a ativação de múltiplas vias pró-sobrevivência, incluindo AKT, NF- κ B, rpS6, LYN, STAT3 e STAT5, e contribuindo para o fenótipo resistente. Verificou-se ainda que a inibição farmacológica de CK2 com CX-4945 ou sua deleção genética reduz a fosforilação dessas vias, promove apoptose, diminui a expressão de BCR-ABL1 e sensibiliza as células a TKIs como ponatinibe e bosutinibe, inclusive em condições adversas como hipóxia ou presença de células do estroma. Esses achados reforçam a CK2 como um potencial alvo terapêutico emergente, abrindo novas perspectivas para o manejo da resistência na LMC (Meza *et al.*, 2025).

Paralelamente, outro eixo relevante envolve ASXL1–ALOX5–BLTR–AKT como uma via de grande relevância. Miyashita *et al.* (2025) demonstraram que mutações no gene ASXL1, presentes em uma parcela expressiva de pacientes em fase crônica, promovem a ativação sustentada da via de sinalização ALOX5–BLTR, resultando em fosforilação contínua da proteína AKT e garantindo a sobrevivência das células-tronco leucêmicas independentemente da BCR-ABL1. Além disso, outro aspecto identificado é

que a inibição de ALOX5 ou do BLTR não se limita a restaurar a sensibilidade aos TKIs, mas também interfere diretamente em vias de sobrevivência celular essenciais para a manutenção do clone leucêmico resistente. Ademais, o uso de antagonistas de BLTR como o LY293111, já avaliado em outros contextos clínicos, sugere viabilidade de incorporação em combinações terapêuticas, consolidando esse eixo como uma promissora perspectiva para o tratamento da LMC.

Novos inibidores duplos, como KF1601, mostram eficácia em modelos de LMC em fase blástica com mutação T315I, bloqueando simultaneamente BCR-ABL1 e FLT3. O KF1601 inibiu efetivamente a via BCR-ABL1, inclusive na presença da mutação T315I, suprimiu a proliferação de células resistentes e bloqueou a via FLT3, que contribui para a resistência aos tratamentos. Em modelos animais, promoveu regressão tumoral completa e prolongou a sobrevida, com eficácia comparável ao ponatinibe, e apresentou perfil de segurança superior, sem causar trombose ou danos arteriais, devido à menor inibição da quinase KDR e menor impacto sobre a função plaquetária, reduzindo o risco de eventos tromboinflamatórios (KWON *et al.*, 2025).

De forma complementar, foi avaliado o efeito anti leucêmico do KW-2478, inibidor específico de HSP90 α (Heat Shock Protein 90 α), especialmente em células de LMC resistentes ao imatinibe, se mostrando altamente seguro e eficaz, induzindo parada do ciclo celular na fase G2/M, ativação de caspases e disfunção mitocondrial. Além disso, o composto reduziu a expressão de BCR-ABL1 e de seus sinais *downstream*, como p-STAT5, via interferência na função chaperona de HSP90 α , sem provocar uma resposta de estresse de choque térmico significativa, e apresentou efeito sinérgico com imatinibe na inibição da proliferação e indução

de apoptose. Em modelos animais, KW-2478 diminuiu a infiltração tumoral, reduziu contagem de leucócitos e prolongou a sobrevida, confirmando seu potencial como terapia eficaz e segura, especialmente em combinação com TKI, para superar resistência ou intolerância na LMC (ZENG *et al.*, 2022).

Novos moduladores multiquinase, como o JKST6, também mostraram potencial para superar resistência ao imatinibe. Pesquisas demonstraram que o JKST6 atua de forma potente e seletiva em células de LMC resistentes, induzindo apoptose e suprimindo a viabilidade celular em concentrações nanomolares. Esse composto inibe a via de sinalização BCR-ABL1/STAT5 e reduz a fosforilação de diversas outras proteínas-chave na proliferação celular, como Src, P38-MAPK e S6. Além de sua ação direta, o composto demonstrou efeitos sinérgicos com o Imatinibe, sendo capaz de restaurar a sensibilidade em células de LMC que haviam desenvolvido resistência ao TKI (ARANDA-TAVÍO *et al.*, 2021).

Outra abordagem promissora para superar a resistência medicamentosa evidenciada por Yin *et al.* (2023), especialmente a causada pela mutação T315I no BCR-ABL1, é o uso do composto chidamida, um inibidor de desacetilase de histona (HDACi), utilizado atualmente para tratar linfomas de células T periférico. Os autores apresentaram em sua pesquisa que a chidamida consegue superar a resistência em células células Ba/F3 expressando T315I, regulando *cross-talk* entre as vias de sinalização de apoptose e autofagia. Nesses modelos, a análise da via de sinalização mostrou que a chidamida induziu a acetilação de H3, reduziu a expressão de pAKT e aumentou a expressão de pSTAT5. Quando combinada com TKIs como imatinibe ou nilotinibe, a chidamida apresentou efeito antitumoral potencializado, reforçando seu potencial como

abordagem terapêutica combinada para pacientes com a mutação T315I.

Estratégias de terapia combinada

No contexto da LMC, estratégias de terapia combinada têm se mostrado promissoras para superar a resistência aos TKIs. Duan *et al.* (2024) expuseram em sua pesquisa que células resistentes ao imatinibe apresentam alterações metabólicas, como aumento da glicólise (efeito Warburg) e maior dependência de metabolismo oxidativo, aminoácidos, ácidos graxos e glutamina. A combinação de imatinibe com o Chiglitazar (Chi), modulador do metabolismo da glicose, aumentou significativamente a apoptose, induziu parada do ciclo celular na fase S, normalizou níveis de glicose, lactato, piruvato, ECAR e OCR, e modulou proteínas-chave, incluindo aumento de PPAR γ e redução de P-STAT5. Mecanicamente, o Chi reverteu a resistência da via PPAR γ /mTOR/PKM2, diminuindo a fosforilação de mTOR, aumentando AMPK e regulando negativamente Glut1 e PKM2, efeito confirmado por ensaios de silenciamento de PPAR γ . Em modelos *in vivo*, o tratamento combinado reduziu o peso do baço, a proliferação celular, a infiltração de blastos e prolongou a sobrevivência dos camundongos resistentes, evidenciando a eficácia dessa abordagem combinatória como estratégia terapêutica da LMC.

Complementarmente, um estudo indicou que a EPHB4 desempenha um papel fundamental na LMC, sendo superexpressa em pacientes com LMC em comparação aos controles saudáveis e promovendo a proliferação celular e resistência à imatinibe. A interferência na expressão de EPHB4 por *knockdown* em células K562 resultou em significativa redução da proliferação *in vitro* e aumento da sensibilidade ao imatinibe, sugerindo que EPHB4 contribui para a resistência aos TKIs. O estudo também identificou o vandetanib como um inibidor potente de

EPHB4, ligando-se preferencialmente ao domínio intracelular, promovendo degradação via proteossoma e modulando vias de sinalização cruciais, como PI3K/AKT/mTOR e MAPK/ERK, além de induzir apoptose pela regulação de BCL-2, MCL-1 e BAX. Adicionalmente, a combinação de vandetanib com imatinibe apresentou efeito sinérgico *in vitro* e *in vivo* em células K562 resistentes, ampliando a indução de apoptose e promovendo maior inibição do crescimento tumoral em modelos de xenotransplante. Esses achados reforçam que EPHB4 pode ser explorada como alvo complementar em regimes terapêuticos combinados (MA *et al.*, 2022).

Semelhante a este estudo, foi investigado a combinação de ponatinibe e do inibidor duplo de PI3K/mTOR com VS-5584 (PoVS) que demonstrou efeito sinérgico contra células leucêmicas (K562 e LSC), permitindo reduzir de forma significativa às doses de ponatinibe necessárias para induzir citotoxicidade. O efeito sinérgico entre ponatinibe e VS-5584 pode ser explicado pela inibição simultânea de múltiplas vias de sinalização, enquanto o ponatinibe bloqueia BCR-ABL1, o VS-5584 promoveu supressão robusta da via PI3K/Akt/mTOR, induzindo apoptose parcial em células K562, mas reduzindo a viabilidade das células LSC principalmente por bloqueio do ciclo celular na transição G1-S. Esse efeito foi acompanhado pela modulação de fatores de transcrição oncogênicos (Myc, STAT3, NF- κ B, AP-1) e pelo aumento da atividade de C/EBP, resultando na repressão de genes associados à proliferação (MYC, CCNB1, EIF4E) e indução de genes supressores (CEBPA, CDKN2C). Notavelmente, o VS-5584 também reduziu a quiescência de células LSC em altas doses, o que é relevante para superar a resistência e prevenir recaídas (KAYABASI *et al.*, 2021).

Zhang *et al.* (2020), propuseram uma estratégia alternativa para o tratamento da LMC baseado em um novo composto derivado de acri dona 8q, que demonstrou potente atividade antiproliferativa contra a linhagem celular K562. Esse composto atuou de forma seletiva, induzindo parada do ciclo celular na fase G1 por meio da inibição da fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb) mediada pelas quinases CDK4/6. Além disso, o 8q promoveu apoptose tanto via mitocondrial quanto extrínseca, com ativação de caspases-9, -8 e -3. Estudos de modelagem molecular e *docking* indicaram uma interação estável entre 8q e CDK4/6, corroborando o mecanismo proposto. Notavelmente, o composto também exibiu atividade contra linhagens resistentes a adriamicina (K562/ADR) e outras células de LMC (KCL-22), sugerindo seu potencial como candidato terapêutico mesmo em contextos de resistência a quimioterápicos convencionais.

Assim como também, em linha com estratégias de reposicionamento de fármacos, uma pesquisa recente demonstrou que a associação dos anti-inflamatórios cilostazol e meloxicam exerce efeito sinérgico contra células de LMC (linhagem K562). O mecanismo proposto envolve a inibição conjunta da via de sinalização AKT-1 e a redução da expressão da oncoproteína c-Myc, resultando na supressão da proliferação celular e na ativação da apoptose. A combinação reduziu a viabilidade celular, aumentou a atividade da caspase-9, elevou o nível proteico de p-AMPK e diminuiu o de p-AKT-1, apresentando efeitos citotóxicos superiores aos fármacos isolados. Portanto, essa abordagem representa uma alternativa terapêutica promissora e potencialmente menos tóxica, que pode ser explorada para contornar a resistência aos tratamentos convencionais com TKIs (NADERBAR *et al.*, 2022).

O estudo de Tahvili, Nejati e Pazhang (2025), examinou o promissor efeito citotóxico do itraconazol e da vitamina D, isoladamente ou em combinação, em células K562 *in vitro* no tratamento da LMC. Especificamente, o itraconazol exerceu seu efeito antineoplásico ao inibir a ativação de proteínas relacionadas ao crescimento celular, como AKT, enquanto a vitamina D3 potencializou esse efeito ao ativar a via AMPK, promovendo apoptose via fosforilação de LKB1. Essa combinação levou à redução da fosforilação de AKT, aumento da atividade de AMPK e indução da apoptose. Além disso, observou-se aumento da razão Bax/Bcl-2, redução da distribuição subcelular de β -catenina e alterações na fosforilação de AKT, p65 e AMPK, indicando que a terapia combinatória age por múltiplos mecanismos, inibindo a sobrevivência e o crescimento das células leucêmicas. Esses achados sugerem que a combinação de vitamina D e itraconazol pode representar uma estratégia mais eficiente que os tratamentos isolados, embora sejam necessários estudos adicionais para validar seu efeito em modelos clínicos.

Abordagens para erradicar células-tronco leucêmicas resistentes

A resistência adquirida à ponatinibe na LMC pode ocorrer por mecanismos independentes de BCR-ABL, envolvendo a ativação do eixo CXCR2 e a manutenção de características de células-tronco leucêmicas (LSCs). Kim *et al.* (2023) evidenciaram que células resistentes apresentam aumento de IL-8 e GRO $\alpha/\beta/\gamma$, bem como maior expressão de CXCR2, sugerindo que esse eixo contribui para a sobrevivência celular e a resistência a TKI. A inibição farmacológica de CXCR2 com SB225002, um antagonista seletivo desse receptor, demonstrou efeitos antitumorais significativos em células resistentes, incluindo redução da viabilidade celular, bloqueio do ciclo G2/M, aumento do ROS mi-

tocondrial e indução de apoptose, além de suprimir a sinalização PI3K/Akt/mTOR, uma via conhecida por contribuir para a manutenção da resistência TKI independente do BCR-ABL.

Adicionalmente, foi demonstrado que a edição genética dirigida BCR-ABL utilizando CRISPR/Cas9 com dual-sgRNAs é altamente eficaz na eliminação específica do gene de fusão em células de LMC, tanto em linhas celulares quanto em células primárias de pacientes, resultando em mutação *frameshift* e produção de proteína BCR truncada, sem afetar significativamente os genes constituintes. A interrupção do BCR-ABL reduziu a fosforilação da proteína e a ativação de vias *downstream*, como STAT5, MAPK, ERK, c-myc, β -catenina e ciclina D1, comprometendo a sobrevivência, a proliferação e a clonogenicidade das células leucêmicas, enquanto aumentou a apoptose. Em modelos murinos, a estratégia prolongou a sobrevivência e diminuiu a infiltração de células leucêmicas em fígado e baço, evidenciando eficácia *in vivo* (ZENG *et al.*, 2024).

Wu *et al.* (2025) revelaram em seu trabalho que a PAK6 é um regulador central da resistência da LMC aos TKIs por meio do eixo PAK6/MDM2/p21, no qual sua supressão aumenta apoptose, bloqueia o ciclo celular em G2/M e induz senescência independente de p53, além de ativar respostas a danos no DNA, tornando as células mais vulneráveis. Translacionalmente, o inibidor pan-PAK PF-3758309, especialmente em combinação com imatinibe, potencializou a eliminação de células-tronco leucêmicas CD34⁺ resistentes, indicando que a simples inibição de BCR-ABL1 é insuficiente. Esses achados posicionam a PAK6 como um alvo terapêutico promissor, permitindo restaurar a sensibilidade aos TKIs, reduzir recaídas e desenvolver estratégias combinadas que integrem apoptose, senescência e vulnerabilidade ao da-

no no DNA, aproximando a LMC de um controle prolongado ou cura funcional.

De forma complementar, Dudka *et al.* (2022) demonstraram em seu trabalho que, na LMC, a resposta integrada ao estresse (ISR) contribui para a resistência aos TKIs, como o imatinibe, funcionando como um “escudo” protetor das células leucêmicas, quando ela entra em fase blástica. Os autores afirmaram que bloquear a ISR simultaneamente ao uso do imatinibe aumentou significativamente a eficácia do tratamento, eliminando células resistentes tanto *in vitro* quanto em modelos de camundongos, inclusive aqueles com mutação PTPN11, que hiperativa as vias STAT5 e RAS/RAF/MEK/ERK. A abordagem combinada reduziu a expressão de genes ligados ao estresse, sobrevivência e proliferação, sugerindo que terapias personalizadas com base no perfil genético do paciente podem melhorar a resposta ao tratamento.

Estudos indicam que moléculas reguladoras como os microRNAs (miRNAs) e as proteases específicas da ubiquitina (USPs) participam do processo de resistência aos TKIs. Chen *et al.* (2022), observaram em seu trabalho que a proteína USP6 estava aumentada em amostras de LMC resistentes ao imatinibe, e esse aumento estava ligado a pior prognóstico. Em testes laboratoriais, a superexpressão de USP6 reduziu a apoptose normalmente induzida pelo imatinibe, mostrando sua ligação com a quimiorresistência. O mecanismo encontrado foi que o USP6 promove a ubiquitinação da enzima GLS1, diminuindo seus níveis. Como a GLS1 é essencial para o metabolismo tumoral, sua redução favorece a sobrevivência das células leucêmicas resistentes, mesmo durante o tratamento. Esse processo é regulado pelo miR-146a-5p, que atua controlando a via USP6/GLS1. Outro achado identificado pelos cientistas é que exossomos derivados de células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano foram capa-

zes de reverter essa resistência. Eles aumentaram a ação do miR-146a-5p, suprimiram o U-SP6 e restauraram os níveis de GLS1, o que reativou a apoptose induzida pelo imatinibe em células resistentes.

CONCLUSÃO

A análise realizada evidenciou avanços significativos na inibição de vias de sinalização celular na LMC, mostrando que a resistência aos TKIs vai além das mutações no gene BCR-ABL1, envolvendo vias como ERK1/2, PI3-K/AKT/mTOR, RAS/MAPK, JAK/STAT, além da ação de microRNAs e proteínas moduladoras. Os resultados indicam que a inibição isolada da oncoproteína BCR-ABL1 apresenta

eficácia limitada na erradicação completa das células leucêmicas. Estratégias promissoras para superar essa resistência incluem a utilização de novos compostos, terapias combinadas, antagonistas de EPHB4, reposicionamento de fármacos e abordagens direcionadas às células-tronco leucêmicas resistentes, com efeitos demonstrados em modelos animais. Como perspectivas futuras, destaca-se a necessidade de validação dessas abordagens em ensaios clínicos e estudos translacionais, com ênfase em segurança, eficácia e tolerabilidade das combinações terapêuticas, bem como aprofundamento na investigação de biomarcadores de resistência e modulação de microRNAs, visando otimizar o tratamento da LMC e alcançar uma cura funcional e definitiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARANDA-TAVÍO, H. *et al.* JKST6, a novel multikinase modulator of the BCR-ABL1/STAT5 signaling pathway that potentiates direct BCR-ABL1 inhibition and overcomes imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 144, p. 112330, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112330>.
- CHEN, X. *et al.* HucMSC exosomes promoted imatinib-induced apoptosis in K562-R cells via a miR-145a-5p/USP6/GLS1 axis. *Cell Death and Disease*, v. 13, n. 92, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04592-3>.
- CHIOU, J. *et al.* CREB/Sp1-mediated MCL1 expression and NFκB-mediated ABCB1 expression modulate the cytotoxicity of daunorubicin in chronic myeloid leukemia cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 435, p. 115847, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115847>.
- DUAN, H. *et al.* Chigitazar diminishes the Warburg effect through PPARγ/mTOR/PKM2 and increases the sensitivity of imatinib in chronic myeloid leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, v. 13, n. 121, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00321-7>.
- DUDKA, W. *et al.* Targeting integrated stress response with ISRIB combined with imatinib treatment attenuates RAS/RAF/MAPK and STAT5 signaling and eradicates chronic myeloid leukemia cells. *BMC Cancer*, v. 22, n. 1254, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09154-2>.
- JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. Chronic Myeloid Leukemia: A Review. *JAMA*, v. 333, n. 18, p. 1618–1629, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2025.1618>.
- KAYABASI, C. *et al.* PI3K/mTOR dual-inhibition with VS-5584 enhances anti-leukemic efficacy of ponatinib in blasts and Ph-negative LSCs of chronic myeloid leukemia. *European Journal of Pharmacology*, v. 910, p. 174446, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174446>.
- KIM, J. *et al.* CXCR2 inhibition overcomes ponatinib intolerance by eradicating chronic myeloid leukemic stem cells through PI3K/Akt/mTOR and dipeptidylpeptidase IV (CD26). *Heliyon*, v. 9, e22091, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22091>.
- KWON, H-J. *et al.* KF1601, a dual inhibitor of BCR::ABL1 and FLT3, overcomes drug resistance in FLT3+ blast phase chronic myeloid leukemia. *Molecular Cancer*, v. 24, n. 114, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-025-0114-7>.
- LAHMOUAD, M. *et al.* Mechanisms and signaling pathways of tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia: A comprehensive review. *Leukemia Research Reports*, v. 24, n. 100533, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2025.100533>.
- LEAK, S.; HORNE, G. A.; COPLAND, M. Targeting BCR-ABL1-positive leukaemias: a review article. *Cambridge Prisms: Precision Medicine*, v. 1, n. 21, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1017/cpm.2023.21>.
- MA, W. *et al.* Vandetanib drives growth arrest and promotes sensitivity to imatinib in chronic myeloid leukemia by targeting ephrin type-B receptor 4. *Molecular Oncology*, v. 16, p. 2747–2765, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13172>.
- MARTINS, I. M. C. *et al.* Manejo e terapias alvo para leucemia mieloide crônica: uma revisão das opções atuais e suas perspectivas futuras. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 5, 2024. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n5-123>.
- MEZA, C. P. Q. *et al.* Critical role of protein kinase CK2 in chronic myeloid leukemia cells harboring the T315I BCR::ABL1 mutation. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 286, p. 138305, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.138305>.
- MIYASHITA, N. *et al.* CML with mutant ASXL1 showed decreased sensitivity to TKI treatment via upregulation of the ALOX5-BLTR signaling pathway. *Cancer Science*, v. 116, p. 1115–1125, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.15789>.
- NADERBAR, L.; PAZHANG, Y.; REZAIE, J. Inhibiting AKT signaling pathway with cilostazol and meloxicam synergism for suppressing K562 cells in vitro. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, v. 36, n. 11, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.23123>.

NIE, Z-Y. *et al.* De-regulated STAT5A/miR-202-5p/USP15/Caspase-6 regulatory axis suppresses CML cell apoptosis and contributes to imatinib resistance. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 39, n. 17, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01717-3>.

OLIVEIRA, C. W. M. *et al.* Leucemia mieloide crônica: avanços em diagnóstico, tratamento e prognóstico. *Revista Contemporânea*, v. 4, n. 12, 2024. DOI: <https://doi.org/10.56083/rc.v4i12.456>.

PAN, D. *et al.* AKR1C3 decreased CML sensitivity to imatinib in bone marrow microenvironment via dysregulation of miR-379-5p. *Cellular Signalling*, v. 84, n. 110038, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110038>.

TAHVILI, M.; NEJATI, V.; PAZHANG, Y. Vitamin D3 augments cytotoxic effect of itraconazole on chronic myelogenous leukemia cell line: a synergic effect on AMPK/AKT signaling pathway. *Molecular Biology Reports*, v. 52, n. 598, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-025-0598-7>.

TSUBAKI, M. *et al.* Activation of ERK1/2 by MOS and TPL2 leads to dasatinib resistance in chronic myeloid leukaemia cells. *Cell Proliferation*, v. 56, e13420, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.13420>.

WU, A. *et al.* Identification of a PAK6-mediated MDM2/p21 axis that modulates survival and cell cycle control of drug-resistant stem/progenitor cells in chronic myeloid leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 5633, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26095633>.

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 9

A CRESCENTE INCIDÊNCIA DE CÂNCER NA POPULAÇÃO JOVEM: EPIDEMIOLOGIA E PREVENÇÃO

ANA CAROLINA MALDANER GRAEFF¹
ÁDRIA CARVALHO MONTEIRO¹
CINDY GIACOMELLI RIGO¹
EMANUELI LIVINALLI ROSALEN¹
FERNANDA AUGUSTA DE BORTOLI DE CAMPOS¹
GABRIELE ROSSO FONTANA²
GABRIELI TONETTI CASONATTO²
GUSTAVO RATZLAFF BUENO¹
ISABELLA GOI SCARTON MONTEIRO¹
JENNIFER GABRIELLI LANZZARINI¹
LAURA WAVZENKIEVICZ²
MILENA MORAES¹
NATÁLIA GHETTINO¹
VITÓRIA PANIZ²

¹Discente - Medicina na Universidade de Passo Fundo.

²Discente – Medicina na Atitus Educação.

Palavras-Chave: Oncologia; Epidemiologia; Câncer em Jovens.

DOI

10.59290/6822110405

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os cânceres que acometem adolescentes e jovens adultos (AYA), faixa etária de 15 a 39 anos, têm despertado crescente atenção da comunidade científica devido ao seu impacto epidemiológico, clínico e social. Embora historicamente menos estudada que a população pediátrica e idosa, essa faixa etária vivencia um aumento significativo na incidência de neoplasias, marcado por desigualdades entre sexos, regiões e níveis de desenvolvimento socioeconômico. Tais disparidades refletem não apenas diferenças na exposição a fatores ambientais, comportamentais e genéticos, mas também a variação no acesso ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

A distribuição global desses tumores evidencia padrões contrastantes: países com maior Índice de Desenvolvimento Humano apresentam maiores taxas de incidência, enquanto regiões com menor IDH concentram maior mortalidade, revelando entraves estruturais, assistenciais e socioeconômicos. Além disso, influências étnicas e geográficas contribuem para a heterogeneidade no risco e nos desfechos, reforçando a necessidade de compreender o câncer em jovens como um fenômeno multifatorial e profundamente desigual.

Diante desse cenário, o objetivo deste capítulo é oferecer uma análise abrangente sobre o câncer em adolescentes e jovens adultos, abordando seus principais aspectos epidemiológicos, fatores de risco, características clínicas, dificuldades diagnósticas e implicações globais. A partir dessa síntese, busca-se não apenas contextualizar a magnitude do problema, mas também fornecer subsídios que contribuam para estratégias mais eficazes de prevenção, rastreamento, manejo clínico e redução das desigualdades que permeiam esse grupo populacional.

MÉTODO

O seguinte capítulo caracteriza-se como um estudo descritivo de revisão de literatura, o qual analisou acerca da crescente incidência de câncer em pessoas jovens e buscou artigos acerca do tema por meio das bases de dados como PubMed, UpToDate e SciELO. Foram utilizados descritores relacionados a essa condição para uma pesquisa mais seletiva tais como “oncologia”, “neoplasias em pacientes jovens”, “epidemiologia”, “prevenção”, “prevalência”, “incidência”. Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados de 2020 até o mês de outubro de 2025, artigos publicados em português, espanhol e inglês. Foram selecionados artigos que abordassem de forma clara este tema, que tivessem o texto na íntegra por acesso gratuito e que atendessem à proposta do capítulo. Ao total, foram selecionados 21 artigos principais que foram citados ao decorrer deste trabalho, conforme critérios de inclusão e exclusão abordados previamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Os cânceres em adolescentes e jovens adultos representam um fardo global significativo e crescente, com disparidades marcantes entre sexos, regiões geográficas e níveis de IDH. Em comparação com crianças e idosos, a carga das neoplasias nesse grupo, que abrange pessoas entre 15 e 39 anos, é pouco estudada. Nesse sentido, pesquisas observacionais relatam que, em 2022, estimou-se que houveram 1.300.196 casos incidentais de câncer entre adolescentes e jovens adultos em todo o mundo. Entre eles, a incidência foi desproporcionalmente maior em mulheres, uma vez que os tipos de neoplasia mais encontrados foram de mama, tireoide e colo do útero (LI *et al.*, 2024). Embora a prevalência em pacientes do sexo feminino, a mortalida-

de em homens é ligeiramente maior (CHIYON & SYRJALA, 2025).

Em análises geográficas, o IDH, índice que mede o progresso do país sob áreas básicas, também é fator determinante. Países com IDH mais elevado apresentam maior incidência de câncer em jovens adultos, enquanto países com IDH diminuído enfrentam maior carga de mortalidade, apesar de uma incidência relativamente baixa. Tal desproporcionalidade e regressão evidenciaram desigualdades significativas relacionadas ao Índice de Desenvolvimento Humano (LI *et al.*, 2024).

Ainda, considera-se fatores étnicos. A taxa de incidência de câncer em jovens adultos brancos é bastante alta (83 por 100.000), seguida por jovens adultos negros não hispânicos (63 por 100.000). A incidência, no entanto, é diminuída em jovens adultos asiáticos ou das Ilhas do Pacífico (54 por 100.000). Quanto à mortalidade devido à neoplasia, os números são mais evidentes em adolescentes e jovens adultos não hispânicos (11 por 100.000) (CHIYON *et al.*, 2025).

Em cenário comparativo, pessoas com mais de 65 anos compõem o grupo mais afetado por neoplasias no geral. Aproximadamente 50% de todos os cânceres e 70% das mortes pela doença ocorrem a partir dessa faixa etária (LICHTMAN *et al.*, 2025). Apesar das melhorias substanciais nos resultados desses pacientes, ainda representam uma população em rápido crescimento e com piores resultados quando relacionados com jovens. O manejo da doença neste grupo pode ser desafiador devido às comorbidades relacionadas à saúde (KADAMBI *et al.*, 2021).

Fatores de risco

Estudos apontam um aumento na incidência de neoplasias na população jovem nas últimas décadas, evidenciando uma combinação de fatores que contribuem para esse cenário. Isso gera preocupação, já que esses tumores tendem a

manifestar-se com fenótipos mais agressivos (GANDHI *et al.*, 2017). Em escala global, observa-se que os países com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) apresentam as maiores taxas de câncer entre adolescentes e adultos jovens (ZHANG *et al.*, 2025). Esse contexto pode ser explicado pela interação entre fatores ambientais, fatores genéticos e exposições nocivas às quais os jovens estão cada vez mais submetidos (GANDHI *et al.*, 2017).

Pesquisas chinesas revelam que a incidência de câncer em populações mais jovens está diretamente associada a fatores comportamentais e de estilo de vida, como tabagismo, excesso de peso corporal, baixa atividade física, alto consumo de álcool, baixo consumo de frutas e mudanças nos comportamentos sexuais. Além disso, fatores ambientais e químicos, como exposição à radiação, substâncias tóxicas e pesticidas presentes nos alimentos, também exercem impacto significativo (SUMIYA; MATSUNAGA; SUZUKI, 2025).

No caso do câncer de pulmão, além das predisposições externas já mencionadas, os pesquisadores destacam as predisposições internas, particularmente alterações genéticas somáticas — não herdadas — que são especialmente relevantes nesse grupo etário. As mutações mais frequentemente encontradas incluem EGFR, ALK, HER2, ROS1 e BRAF, as quais, quando associadas a fatores ambientais, podem acelerar o desenvolvimento do tumor e antecipar sua manifestação (LI *et al.*, 2024).

Uma análise de revisão abrangendo Estados Unidos, Canadá e Inglaterra demonstrou redução na incidência de câncer de pulmão entre jovens, atribuída principalmente à queda na prevalência do tabagismo, considerado o principal fator de risco para a doença (LI *et al.*, 2024). Em contrapartida, um estudo realizado na China aponta aumento da incidência de câncer de pulmão em mulheres jovens, possivelmente não re-

lacionado ao tabagismo ativo, mas sim ao fumo passivo, à poluição do ar doméstico — especialmente pela queima de combustíveis sólidos em ambientes pouco ventilados — e à poluição atmosférica externa (SUMIYA; MATSUNAGA; SUZUKI, 2025). Os estudos se complementam ao demonstrar que a incidência do câncer de pulmão na população jovem varia conforme o contexto geográfico e ambiental: no Oriente, as exposições são mais relacionadas à poluição atmosférica, enquanto nos países ocidentais há destaque para as políticas de controle do tabagismo.

Perfil clínico e diagnóstico

O surgimento de neoplasias malignas está tradicionalmente associado ao envelhecimento, uma vez que o acúmulo de mutações somáticas e a redução da eficiência dos mecanismos de reparo celular tornam-se mais evidentes com o avanço da idade. Contudo, nas últimas décadas, observa-se um fenômeno preocupante e amplamente discutido na literatura médica: o aumento significativo da incidência de câncer em indivíduos jovens, compreendidos na faixa etária de 15 a 39 anos. Esse crescimento tem despertado atenção da comunidade científica e de órgãos de saúde pública, não apenas pelo impacto epidemiológico, mas também pelas implicações clínicas, psicossociais e econômicas que afetam diretamente essa população. Dentre os tipos de câncer que apresentaram maior aumento nesse grupo etário, destacam-se o câncer de tireóide, cuja incidência cresce aproximadamente 3% ao ano, além do câncer de mama feminino e do câncer colorretal — este último já configurando o quarto tipo mais diagnosticado em adultos de 30 a 39 anos (MILLER *et al.*, 2020).

No que se refere ao câncer de tireóide, os tumores originados do epitélio tireoidiano são classificados principalmente em carcinomas papilífero, folicular e anaplásico. Entre esses, o

carcinoma papilífero se destaca como o subtipo mais prevalente em jovens, apresentando maior incidência no sexo feminino, possivelmente devido a influências hormonais, genéticas e ambientais ainda em investigação. O diagnóstico costuma ser motivado pela percepção de nódulos cervicais pelo próprio paciente ou por achados incidentais decorrentes de exames de imagem realizados por outras razões clínicas, como ultrassonografia de carótidas, tomografia computadorizada ou ressonância magnética (TUTTLE, 2025). Além disso, a realização periódica de exames laboratoriais para avaliação da função tireoidiana — sobretudo a dosagem do hormônio estimulador da tireóide (TSH) — pode contribuir para a detecção precoce, favorecendo intervenções terapêuticas oportunas e elevando as taxas de sobrevivência, especialmente entre pacientes jovens, cujo prognóstico costuma ser mais favorável quando o diagnóstico ocorre em estágios iniciais.

No caso do câncer de mama feminino, diversas pacientes identificam inicialmente alterações mamárias por meio da auto detecção de nódulos durante a palpação, o que posteriormente leva à realização de métodos diagnósticos específicos, como mamografia, ultrassonografia mamária e, em casos selecionados, ressonância magnética. Entre mulheres com 40 anos ou menos, destaca-se o câncer de mama triplo-negativo (CMTN) como o subtipo mais frequentemente diagnosticado (MARIN *et al.*, 2025). Esse tipo de neoplasia caracteriza-se por comportamento biológico mais agressivo, com rápida taxa de proliferação celular e maior potencial de metástase. Sua definição decorre da ausência de expressão dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona, bem como da não superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), proteína essencial para a regulação dos processos de crescimento, diferenciação e reparo celular. A falta

desses marcadores limita significativamente as opções terapêuticas, tornando o tratamento mais complexo e menos responsivo às terapias-alvo disponíveis. Ademais, a inexistência de programas de rastreamento populacional para mulheres jovens, como ocorre para faixas etárias mais avançadas, contribui para diagnósticos tardios e descoberta da doença em estágios já avançados, resultando em prognóstico menos favorável.

No que tange ao câncer colorretal, o método diagnóstico de referência é a colonoscopia, indicada tanto de forma preventiva quanto após o aparecimento de sintomas sugestivos, como alterações do hábito intestinal, dor abdominal, sangramento retal e anemia. Esse exame possibilita não apenas a visualização direta da mucosa intestinal e a identificação de lesões suspeitas, como também a coleta de material por biópsia, que permite análise histopatológica detalhada. O adenocarcinoma de cólon é o subtipo mais prevalente entre as neoplasias colorretais (MACRAE *et al.*, 2025). Embora sua incidência em adultos jovens esteja aumentando de maneira expressiva, ainda não há programas sólidos de rastreamento direcionados especificamente a essa população, que frequentemente não se enquadra nos critérios etários para triagem precoce recomendada pelas diretrizes tradicionais. Como consequência, muitos casos são diagnosticados tardiamente, em estágios avançados, quando as opções de tratamento apresentam menor eficácia e as chances de cura são reduzidas.

De forma geral, verifica-se que as dificuldades relacionadas ao diagnóstico precoce do câncer em pacientes jovens resultam de um conjunto de fatores. Entre eles destacam-se o menor acesso dessa população a serviços de saúde e a planos ou seguros médicos, a ausência de estratégias de rastreamento populacional custo-efetivas voltadas para idades mais precoces e a baixa suspeita clínica — uma vez que o câncer ainda

é culturalmente associado a indivíduos mais velhos. Além disso, a menor prevalência de neoplasias nessa faixa etária dificulta o reconhecimento imediato dos sintomas pelos profissionais de saúde, contribuindo para atrasos significativos na investigação diagnóstica e no início do tratamento (MILLER *et al.*, 2020). Tal cenário evidencia a necessidade de políticas públicas mais abrangentes, educação em saúde voltada aos jovens e capacitação de profissionais para reconhecer precocemente sinais e sintomas sugestivos de malignidade nesses pacientes.

Polipose adenomatosa familiar

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é um distúrbio hereditário autossômico dominante causado por uma mutação germinativa no gene da polipose adenomatosa coli (*APC*) (AELVOET *et al.*, 2022). A doença é caracterizada pela formação de centenas a milhares de adenomas colorretais, principalmente no cólon distal como pequenos nódulos intramucosos que, tipicamente, surgem na adolescência e posteriormente aumentam em tamanho e número. Cerca de metade dos pacientes com PAF desenvolvem adenomas até 15 anos de idade e 95% até os 35 anos de idade (HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009).

A doença possui uma incidência de 1 por 8.300 nascimentos e afeta igualmente ambos os sexos. Embora a maioria dos pacientes, cerca de 70%, tenha um histórico familiar de pólipos colorretais e câncer, cerca de um quarto dos pacientes tem uma mutação de *ACP* de novo, sem evidência clínica ou genética de PAF em membros da família, apresentando sintomas e doença frequentemente avançada (AELVOET *et al.*, 2022).

A PAF é descrita por uma sequência de adenoma-carcinoma multifocal antecipada e leva de 15 a 20 anos antes que os pólipos progridam para câncer, comparável a adenomas esporádi-

cos. Sem intervenção, o risco de desenvolver câncer colorretal (CRC) se aproxima de 100% na quinta década de vida, com a idade média de diagnóstico sendo de 40 anos (AELVOET *et al.*, 2022).

A maioria dos sintomas podem aparecer após anos da doença instalada, até que os adenomas se desenvolvam em tamanho e quantidade, causando sangramento retal ou mesmo anemia, ou o desenvolvimento de câncer. Geralmente, os cânceres começam a se desenvolver após uma década do aparecimento dos pólipos. Sintomas inespecíficos podem incluir constipação ou diarreia, dor abdominal, massas abdominais palpáveis e perda de peso (HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009).

Pacientes com PAF também podem apresentar algumas manifestações extra colônicas, como osteomas, anormalidades dentárias, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (*CHRPE*), tumores desmóides e cânceres extracolônicos (HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009).

O diagnóstico clínico se baseia na observação de mais de 100 pólipos de cólon adenomatosos ou a combinação de história familiar de PAF com pólipos de cólon ou lesões extracolônicas clássicas (NGOV & HUPPMANN, 2025). Sempre que possível, o diagnóstico clínico deve ser confirmado por testes genéticos, como sequenciamento do gene *APC* completo, a combinação de triagem de eletroforese em gel de cadeia de conformação (CSGE) e teste de truncamento de proteína (PTT), teste de truncamento de proteína sozinho e análise de ligação. Quando a mutação *APC* na família for identificada, testes genéticos de todos os parentes de primeiro grau devem ser realizados (HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009).

O rastreamento endoscópico para pólipos colorretais em indivíduos portadores da mutação deve

ser iniciado precocemente, por volta dos 10 a 14 anos de idade, com o objetivo de monitorar a progressão da polipose e permitir a colectomia profilática, que é o tratamento definitivo, geralmente indicada antes dos 20 anos (NGOV & HUPPMANN, 2025). Além disso, a vigilância contínua é vital, pois após a colectomia, o câncer duodenal e os tumores desmóides se tornam as principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas à PAF (HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009).

Informações genéticas são cruciais não apenas para o indivíduo afetado, mas também para seus familiares diretos e descendentes. Quando uma mutação específica no gene *APC* é identificada no paciente índice, o teste genético deve ser oferecido a todos os parentes de primeiro grau. Parentes de primeiro grau que testam negativo para a mutação conhecida não necessitam de rastreamento adicional além das diretrizes de risco médio. Contudo, até 30% dos pacientes com PAF clinicamente evidente, nenhuma mutação germinativa é identificada, tornando inútil o rastreamento genético para familiares, que, nesse cenário, devem ser submetidos à vigilância clínica sistemática (HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009).

Atualmente, a remoção cirúrgica é o principal método de tratamento para pacientes com PAF e é projetada para reduzir o risco de câncer, alcançando bons resultados funcionais (LIN *et al.*, 2024). A proctocolectomia completa com anastomose ileoanal ou colectomia com anastomose ileorretal é recomendada na maioria dos pacientes antes dos 20 anos de idade (NGOV & HUPPMANN, 2025). Após a colectomia, a vigilância endoscópica vitalícia continua sendo importante, uma vez que os adenomas surgirão e crescerão no reto retido ou na bolsa ileal (AELVOET *et al.*, 2022).

Prevenção, rastreamento e manejo

O diagnóstico precoce do câncer em crianças e adolescentes é fundamental para elevar as taxas de sobrevivência e promover melhor qualidade de vida tanto dos pacientes quanto de seus familiares. O documento “*Diagnóstico precoce del cáncer en niños, niñas y adolescentes: Guía interactiva de referencia rápida*”, elaborado no contexto da Iniciativa Global contra o Câncer Infantil — liderada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) em parceria com o St. Jude Children’s Research Hospital, disponibiliza recursos práticos e atualizados que auxiliam na identificação precoce de sinais e sintomas relacionados ao câncer infantil. A detecção em tempo adequado possibilita intervenções rápidas, aumentando as chances de cura e diminuindo as complicações a longo prazo.

Com uma visão abrangente, o material orienta desde a avaliação inicial e a categorização dos sintomas até as medidas a serem adotadas conforme o grau de urgência (imediata, prioritária ou programada). Além disso, apresenta informações relevantes sobre os tipos de câncer mais comuns, métodos diagnósticos, exames complementares e indicadores de desempenho. O guia tem como propósito aprimorar a atuação das equipes de saúde, otimizando o processo de diagnóstico e encaminhamento, e contribuindo, assim, para o objetivo global de alcançar uma taxa de sobrevida de 60% até o ano de 2030 — meta que representa a esperança de salvar um número ainda maior de vidas (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2025).

Destaca-se, ainda, a importância da triagem sistemática para esse público, uma vez que crianças e adolescentes muitas vezes apresentam sintomas inespecíficos que podem ser confundidos com doenças comuns da infância. A implementação de protocolos de triagem nas unidades básicas de saúde permite reconhecer precocemente alterações suspeitas, favorecendo o enca-

minhamento imediato a serviços especializados. Essa prática fortalece a rede de atenção oncológica pediátrica, reduz o tempo entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico definitivo e amplia as possibilidades de tratamento eficaz, contribuindo significativamente para o aumento da sobrevida e para a melhoria do prognóstico desses pacientes.

No que diz respeito às estratégias de prevenção para a população jovem, pode-se mencionar um estudo que mostrou que mais de 40% das mulheres que conhecem alguém com câncer de mama tem um conhecimento e uma percepção melhores da doença. Mulheres com percepções elevadas sobre o risco de câncer de mama são mais propensas a tomar medidas para obter uma sensação de controle sobre a doença, levando a uma maior prevalência de rastreamento por mamografia, testes genéticos e mastectomia profilática (BRUM *et al.*, 2018).

Foi realizado um estudo de campo transversal, quantitativo e descritivo. O objetivo do estudo foi avaliar as possíveis associações entre conhecer alguém que tem ou tem câncer de mama e a adesão a medidas de rastreamento para câncer de mama e de colo do útero (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Na amostra analisada do estudo em questão, 62,9% das entrevistadas relataram conhecer alguém que teve ou tem câncer de mama e, entre esse grupo, 35,5% afirmaram que a paciente era de sua própria família. O estudo analisou a adesão às medidas recomendadas de rastreamento do câncer de mama e do colo do útero, levando em conta se as participantes conheciam alguém diagnosticado com câncer de mama e, em caso afirmativo, se essa pessoa era um familiar. Observou-se que mais de 60% das mulheres entrevistadas relataram conhecer alguém com a doença, o que se associou a uma maior prática do autoexame das mamas (AEM) e do exame clínico das mamas

(ECM) — sendo o AEM ainda mais frequente entre aquelas com histórico familiar.

No Brasil, estima-se o surgimento de aproximadamente 58 mil novos casos de câncer de mama por ano, o que corresponde a uma taxa de 56,2 casos a cada 100 mil mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Diante dessa alta incidência, é esperado que muitas mulheres conheçam alguém acometido pela doença. Ter um familiar diagnosticado com câncer de mama representa um fator adicional de preocupação, evidenciado pela maior frequência do autoexame entre essas mulheres. Esse achado indica que o medo do diagnóstico não tem funcionado como barreira à realização dos exames de rastreamento, demonstrando uma postura proativa diante do risco percebido.

Em síntese, o contato próximo com casos de câncer de mama parece sensibilizar as mulheres e incentivá-las a realizar práticas preventivas. A ampla cobertura de exames, como a mamografia e a citologia cervical, demonstra a relevância do acesso aos serviços de rastreamento. Considerando que a maioria das mulheres conhece alguém com câncer de mama, é fundamental que os serviços de saúde estejam preparados para acolher esse público e oferecer suporte adequado às suas demandas e preocupações (BRUM *et al.*, 2018).

A abordagem terapêutica multidisciplinar é outro ponto relevante a ser discutido, pois o câncer em crianças e adolescentes é uma condição complexa que demanda grande capacidade de adaptação física, cognitiva, psicológica, social, econômica e espiritual — tanto por parte do paciente quanto dos familiares cuidadores e dos profissionais de saúde envolvidos. Essa enfermidade impõe diversos desafios e requer abordagens múltiplas para enfrentá-los, entre as quais se destaca a religiosidade e espiritualidade (R/E). Essa dimensão constitui um importante elemento sociocultural que influencia o proces-

so de saúde, doença e cuidado, devendo, portanto, ser considerada e integrada às práticas de atenção à saúde. A R/E pode oferecer suporte emocional e social, fortalecer a esperança e fornecer recursos para lidar com situações adversas; contudo, também pode gerar efeitos negativos, especialmente quando está associada a conflitos e tensões de ordem religiosa ou espiritual.

Diante dessa perspectiva, a tese desenvolvida por Lucas Rossato buscou investigar as vivências religiosas e espirituais de crianças e adolescentes com câncer, de seus familiares cuidadores e dos profissionais de saúde responsáveis pelos cuidados. Foram realizados estudos qualitativos com 15 crianças e adolescentes, 23 familiares cuidadores e 33 profissionais de saúde.

A pesquisa qualitativa com o grupo de crianças e adolescentes revelou que eles expressam fé e adotam comportamentos ligados à religiosidade e espiritualidade, utilizando esses recursos como forma de enfrentamento de situações estressantes. A R/E mostrou-se um importante meio de adaptação, oferecendo segurança, confiança e ajudando a atribuir sentido às experiências vividas. Já o estudo com os familiares cuidadores evidenciou o fortalecimento das crenças religiosas e espirituais após o adoecimento, além do uso de símbolos e objetos relacionados à fé. O apoio social proveniente das comunidades religiosas e espirituais mostrou-se um fator relevante e positivo nesse contexto.

Os resultados quantitativos indicaram possíveis relações entre níveis de depressão, estresse, ansiedade e o *coping* religioso/espiritual. De modo geral, os participantes apresentaram altos índices de religiosidade, espiritualidade e bem-estar tanto religioso quanto existencial. Observou-se que a participação em espaços religiosos esteve associada a menores níveis de depressão, enquanto a ausência de crenças, o uso de *coping* religioso/espiritual negativo e a presença de si-

tomas intensos de estresse estiveram relacionados ao aumento dos sintomas depressivos.

A tese destacou, assim, a importância de compreender a tríade formada por pacientes, familiares e profissionais de saúde no tratamento do câncer infantojuvenil, oferecendo uma visão ampla sobre o papel da R/E nesse contexto. Considerando a relevância dessa dimensão na cultura brasileira, reconhece-se sua influência sobre a subjetividade, os comportamentos e os modos de enfrentamento diante do processo saúde-doença. A compreensão dos significados atribuídos aos aspectos religiosos e espirituais pode orientar o planejamento e a implementação de práticas de cuidado mais integrais, que considerem a prevenção do sofrimento psíquico e a promoção do bem-estar emocional dos envolvidos (ROSSATO, 2023).

CONCLUSÃO

A crescente incidência de câncer em adultos jovens tem sido amplamente reconhecida em análises epidemiológicas recentes, representando uma mudança importante no panorama global da oncologia (SIEGEL *et al.*, 2024). Esse aumento reflete a interação de múltiplos fatores — incluindo hábitos de vida contemporâneos, maior exposição ambiental e suscetibilidade biológica — que contribuem para o surgimento de tumores em idades cada vez mais precoces, evidenciando um comportamento distinto daquele observado em faixas etárias mais avançadas (SUNG *et al.*, 2021).

Além disso, estudos demonstram que indivíduos jovens frequentemente apresentam tumores com comportamento mais agressivo e maior probabilidade de serem diagnosticados em estágios avançados, o que dificulta o manejo clínico e compromete o prognóstico (SIEGEL *et al.*, 2024). A ausência de programas de rastreamento específicos para essa população e a menor suspeita clínica diante de sintomas iniciais também contribuem para atrasos diagnósticos significativos, aumentando o impacto da doença sobre a mortalidade e a qualidade de vida.

Fatores modificáveis, como sedentarismo, dieta inadequada, obesidade precoce e exposição a carcinógenos ambientais, têm papel expressivo no aumento global de casos e se destacam como alvos essenciais de intervenção preventiva (SUNG *et al.*, 2021). A compreensão desses elementos e sua associação com tendências epidemiológicas recentes reforçam a necessidade de estratégias de educação em saúde e políticas públicas voltadas especificamente para populações jovens.

Diante desse cenário, torna-se fundamental ampliar medidas de prevenção, promover investigação precoce em indivíduos sintomáticos e fortalecer ações interdisciplinares capazes de integrar vigilância epidemiológica, prática clínica e promoção de saúde (SIEGEL *et al.*, 2024). O reconhecimento da tendência crescente de câncer em jovens e a adoção de estratégias baseadas em evidências constituem passos essenciais para reduzir a morbimortalidade e melhorar os desfechos dessa população (SUNG *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AELVOET, A. S. *et al.* Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, Bailliere Tindall Ltd, v. 59, p. 101793, 2022. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101804.
- BRUM, I. V. *et al.* Conhecer alguém com câncer de mama influencia a prevalência da adesão ao rastreamento dos cânceres de mama e colo uterino? *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 40, n. 1, p. 18–24, 2018. DOI: 10.1055/s-0037-1609049.
- GANDHI, J. *et al.* Population-based study demonstrating an increase in colorectal cancer in young patients. *British Journal of Surgery*, v. 104, n. 8, p. 1063–1068, 1 jul. 2017. DOI: 10.1002/bjs.10520.
- HALF, E.; BERCOVICH, D.; ROZEN, P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 4, n. 1, 2009. DOI: 10.1186/1750-1172-4-22.
- HUDSON, M. M.; RATH, M.; ALTERN, J. *et al.* Systemic chemotherapy for cancer in older adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2025.
- KADAMBI, S. *et al.* Older adults with cancer and their caregivers – current landscape and future directions for clinical care. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 17, n. 12, p. 742–755, dez. 2020. DOI: 10.1038/s41571-020-0421-z.
- LI, M. *et al.* Trends in Cancer Incidence and Potential Associated Factors in China. *JAMA Network Open*, v. 7, n. 10, p. e2440381, 21 out. 2024. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.40381.
- LI, W. *et al.* Global cancer statistics for adolescents and young adults: population based study. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 17, n. 1, p. 99, 21 out. 2024. DOI: 10.1186/s13045-024-01623-9.
- LIN, W. R. *et al.* Identification of driving genes of familial adenomatous polyposis by differential gene expression analysis and weighted gene co-expression network analysis. *Technology and Health Care*, v. 32, n. 3, p. 1675–1696, 10 maio 2024. DOI: 10.3233/THC-240019.
- MACRAE, F. A.; PARIKH, A. R.; RICCIARDI, R. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2025.
- MARIN, F. C. *et al.* Relationship between diagnostic characteristics, lifestyle habits and breast cancer subtypes in women. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 33, e4581, 11 jul. 2025. DOI: 10.1590/1518-8345.7492.4581.
- MILLER, K. D. *et al.* Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 70, n. 6, p. 443–459, nov. 2020. DOI: 10.3322/caac.21637.
- NGOV, D. H.; HUPPMANN, A. R. Educational Case: Familial adenomatous polyposis. *Academic Pathology*, v. 12, n. 3, 1 jul. 2025. DOI: 10.1177/2374289525134567
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Diagnóstico precoce del cáncer en niños, niñas y adolescentes: guía interactiva de referencia rápida. Washington, D.C.: OPAS, 31 jan. 2025. Disponível em: <https://www.paho.org/es/documentos/diagnostico-precoz-del-cancer-en-ninos-ninas-y-adolescentes>. Acesso em: 02/10/2025.
- ROSSATO, L. Religiosidade/espiritualidade no câncer infantojuvenil: implicações psicossociais para crianças/adolescentes adoecidos, familiares/cuidadores e equipe de saúde. 2023. 284 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) — Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, 2023.
- SIEGEL, R. L. *et al.* Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 74, n. 1, p. 10–39, 2024. DOI: 10.3322/caac.21820.
- SUMIYA, R.; MATSUNAGA, T.; SUZUKI, K. Lung cancer in young individuals; risk factors and epidemiology. *Journal of Thoracic Disease*, AME Publishing Company, 31 mar. 2025. DOI: 10.21037/jtd-25-123.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

TUTTLE, R. M. Follicular thyroid cancer (including oncocytic carcinoma of the thyroid). In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2025.

YI, J. C.; SYRJALA, K. L. Overview of cancer survivorship in adolescents and young adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2025.

ZHANG, Y. *et al.* Genetic risk, health-associated lifestyle, and risk of early-onset total cancer and breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 117, n. 1, p. 40–48, 1 jan. 2025. DOI: 10.1093/jnci/djae001

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 10

USO DO PROTOCOLO ERAS EM CIRURGIAS ONCOLÓGICAS: O QUE A LITERATURA EVIDENCIA?

JÉSSICA HÄRTER¹
RAFAELA SANGALLI SANDRI¹
RAFAELA FUNCKE MURTINHO¹

¹Discente – Liga Acadêmica de Clínica e Cirurgia Oncológica. Faculdade de Medicina, Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS.

***Palavras-Chave:** Cirurgia Oncológica; Recuperação Pós-Cirúrgica Melhorada; Desfechos Pós-Operatórios.*

DOI

10.59290/5590100049

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O *Enhanced recovery after surgery* (ERAS) é uma abordagem multimodal perioperatória baseada nas melhores evidências médicas cujo intuito é abreviar a recuperação após a cirurgia (FEARON *et al.*, 2005). No Brasil, o protocolo ERAS foi adaptado à realidade brasileira e ficou conhecido como protocolo Aceleração da Recuperação Total (ACERTO) (AGUILAR-NASCIMENTO *et al.*, 2008).

Alguns dos elementos preconizados pelo protocolo são o aconselhamento pré-operatório, uso de anestésico de ação curta, limitação da dose de opioides perioperatórios pelo potencial de efeitos adversos no pós-operatório, abreviação do jejum pré-operatório e pós-operatório, remoção precoce de cateteres, prevenção de náuseas e vômitos, evitar uso de sonda nasogástrica e drenos, mobilização precoce, entre outras (FEARON *et al.*, 2005).

Alguns estudos brasileiros já avaliaram o impacto da implementação deste protocolo em pacientes internados em enfermaria clínico cirúrgica (BICUDO-SALOMÃO *et al.*, 2011) e cirurgias digestivas de grande porte (AGUILAR-NASCIMENTO *et al.*, 2022). Foi verificado melhora nos desfechos pós-operatórios em ambos os trabalhos, refletidos pelo menor tempo de permanência hospitalar, diminuição dos casos de infecção do sítio cirúrgico e redução de complicações pós-operatórias. Apesar dos achados positivos, ambos os trabalhos não são voltados especificamente para a população oncológica. Além disso, é necessário ressaltar que a implementação das diretrizes ERAS parece variar ao redor do mundo e grande parte dos países apresenta baixa adesão às diretrizes sobre nutrição, preparo intestinal, drenos e sondas nasogástricas (BHANDORIA *et al.*, 2020).

Em 2020, uma pesquisa internacional a respeito do ERAS focada em cirurgia oncológica ginecológica demonstrou que, embora algumas

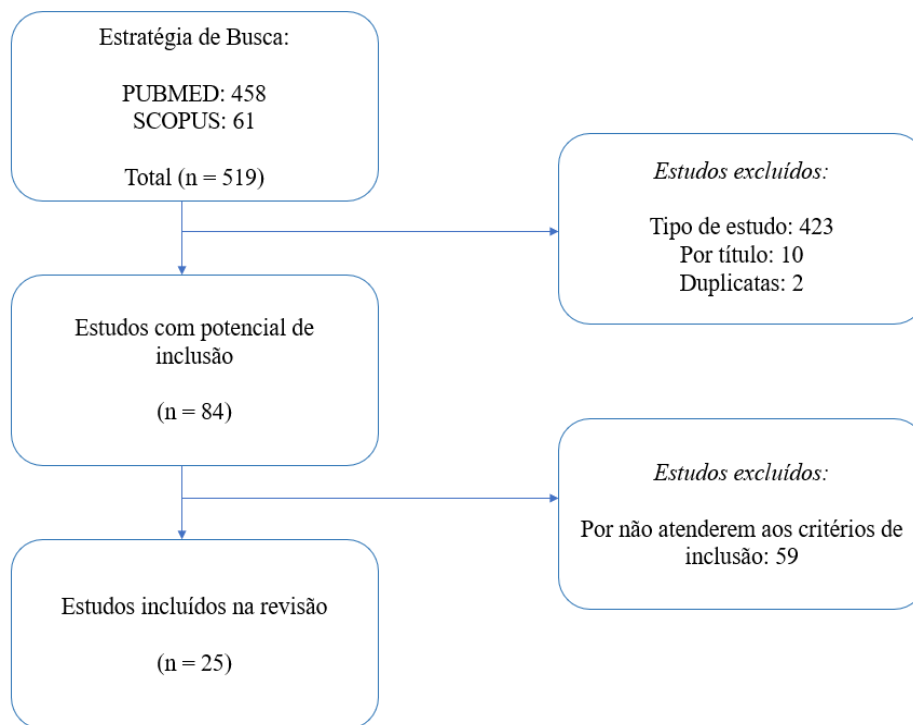
práticas sejam consistentes com as recomendações das diretrizes, muitas delas ainda não estão alinhadas com as evidências estabelecidas (BHANDORIA *et al.*, 2020). Apesar do foco específico em cirurgia oncológica ginecológica, esse achado traz um alerta para a possibilidade de que tais resultados sejam semelhantes em outras áreas da oncologia, o que poderia afetar o desempenho da aplicação do protocolo e os desfechos prognósticos dos pacientes.

Portanto, o objetivo deste trabalho foi analisar a literatura a respeito da implementação do projeto ERAS em cirurgias de pacientes oncológicos e verificar seu papel nos desfechos pós-operatórios.

MÉTODO

Esta revisão de literatura foi realizada através de uma busca nas bases de dados PubMed® e SCOPUS. A busca ocorreu entre os meses de setembro e outubro de 2023, através dos seguintes termos descritores (Decs/MESH terms): *Enhanced Recovery After Surgery* (aceleração da recuperação pós-cirúrgica) e *Surgical Oncology* (cirurgia oncológica). Foram incluídos no estudo artigos escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, que estivessem disponíveis na íntegra, sem limitação temporal de publicação. Quanto ao tipo de estudo, foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos clínicos observacionais, enquanto outros tipos de revisões, estudos experimentais de modelo animal, protocolos e guidelines foram excluídos. Com o intuito de evitar a omissão ou perda de artigos de pesquisas importantes na área, uma busca adicional foi realizada na lista de referências dos artigos selecionados. O foco primário da busca foi encontrar os dados disponíveis a respeito da implementação do projeto ERAS em cirurgias de pacientes oncológicos. A estratégia utilizada para seleção dos artigos está descrita na **Figura 10.1**.

Figura 10.1 Fluxograma estratégia de busca e seleção dos artigos da revisão



RESULTADOS

Foram identificados inicialmente 519 artigos, dentre os quais 25 preencheram os critérios de inclusão para este estudo e foram lidos na íntegra (**Figura 10.1**). Os artigos foram separados em dois grandes grupos: Estudos que compararam protocolos padrão versus protocolo ERAS e estudos que utilizaram o protocolo ERAS para todos os pacientes oncológicos cirúrgicos (**Tabelas 10.1 e 10.2**).

Quanto ao delineamento, os estudos foram em sua maioria de coorte, sendo que dentre eles sete eram coortes retrospectivas e cinco eram coortes prospectivos. Contando também seis ensaios clínicos randomizados, quatro meta-análises, dois estudos tipo antes e depois e um estudo piloto. O tamanho da amostra dos artigos variou entre 30 e 7176 participantes (SIMONSEN *et al*, 2018; BERDNARSKI *et al.*, 2019).

Entre os estudos que compararam protocolo padrão versus protocolo ERAS (**Tabela 10.1**), incluíram-se os seguintes tipos de câncer: câncer de ovário avançado (AGARWAL *et al.*, 2019; SANCHEZ-IGLESIAS *et al*, 2020; SANCHEZ-IGLESIAS *et al*, 2021) colorretal (BERDNARSKI *et al*, 2019), ginecológico (DICKSON *et al*, 2017; RENAUD *et al*, 2019; YI *et al*, 2020; BISCH *et al*, 2021; BOITANO *et al*, 2021; PENG *et al*, 2021) de cabeça e pescoço (IMAI *et al*, 2020; KIONG *et al*, 2022), gástrico (LEE *et al*, 2020; GARCIA-NEBREDAS *et al*, 2022), pancreático (KARUNAKARAN *et al*, 2022), gastrointestinal (SIMONSEN *et al*, 2018; LORENZON *et al*, 2023), colorretal, pancreático, hepático, gástrico ou intestino delgado (FITZGERALD *et al*, 2016). Cada um desses cenários clínicos apresentou desafios distintos, e a implementação do ERAS buscou adaptar-se às necessidades específicas dessas condições oncológicas.

Tabela 10.1 Estudos que compararam protocolos padrão versus protocolo ERAS

Autor, ano	Tipo de estudo	Amostra	Desfechos relacionados aos cuidados baseados no ERAS
AGARWAL <i>et al.</i> , 2018	Prospectivo	Pacientes de laparotomia para câncer de ovário avançado (IIb–IV) (45 no grupo ERAS, 45 no controle)	Menor tempo de internação hospitalar; Menor ocorrência de complicações pós-operatórias moderadas e severas; sem diferença para readmissão em 30 dias.
BEDNARSKI <i>et al.</i> , 2019	Ensaio Clínico randomizado fase II	30 pacientes com câncer colorretal submetidos a cirurgia de ressecção minimamente invasiva (16 no grupo controle)	Redução do tempo de internação preservando qualidade de vida e satisfação.
BISCH <i>et al.</i> , 2021	Revisão sistemática com meta-análise	6703 pacientes com cânceres ginecológicos submetidas a cirurgia	Redução do tempo de internação hospitalar, complicações e custos sem aumentar as readmissões ou mortalidade.
BOITANO <i>et al.</i> , 2020	Coorte retrospectiva	363 pacientes com cânceres ginecológicos submetidas a laparotomias não urgentes (Grupo ERAS 259, grupo controle 104)	Redução das complicações e tempo de internação hospitalar nas pacientes com obesidade mórbida e geriátricas sem aumentar taxa de readmissão.
DICKSON <i>et al.</i> , 2017	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com cânceres ginecológicos submetidas a laparotomias (52 pacientes no grupo intervenção ERAS, 51 no grupo controle)	Não houve diferença no tempo de internação hospitalar. O grupo intervenção usou menos narcóticos nos dias 0 e 2 pós-operatório.
FITZGERALD <i>et al.</i> , 2016	Estudo piloto	Pacientes diagnosticados com câncer colorretal, pancreático, hepático, gástrico ou intestino delgado (87 no grupo ERAS, 307 cuidados padrão)	Redução significativa da mortalidade e tempo de internação hospitalar. Redução nos custos e readmissão, mas sem significância estatística.
GARCIA-NEBREDÁ <i>et al.</i> , 2022	Estudo de intervenção tipo antes e depois	Pacientes com adenocarcinoma gástrico submetidos a cirurgia (35 pré-ERAS e 35 pós-ERAS)	Menor tempo para <i>Return to intended oncologic treatment</i> . Menor tempo de internação hospitalar.
IMAI <i>et al.</i> , 2020	Prospectivo	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a cirurgia com reconstrução por transferência de tecido livre (HNS-FTTR) (57 grupo ERAS, 102 grupo controle)	Mobilização precoce, nutrição enteral precoce, controle favorável da dor, recuperação da satisfação no dia 7 pós operatório e houveram evidências de melhor estabilidade hemodinâmica e menor resposta inflamatória.
KARUNAKARAN <i>et al.</i> , 2021	Meta análise	Pacientes com câncer pancreático (1736 grupo ERAS, 11346 grupo de cuidado padrão)	Redução nos custos, tempo de internação e complicações.
KIONG <i>et al.</i> , 2022	Coorte retrospectiva	Pacientes cirúrgicos com câncer de cabeça e pescoço (200 no grupo ERAS, 200 no grupo controle)	Não houve diferença no <i>Return to intended oncologic treatment</i> ou na sobrevida global.
LEE <i>et al.</i> , 2019	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados	1782 pacientes cirurgia para câncer gástrico (890 grupo ERAS, 892 no grupo controle)	Redução do tempo de internação, custos, tempo até o primeiro flatos, defecação e ambulação. Menores taxas de infecção pulmonar. Sem diferença para infecções no sítio cirúrgico, vazamentos anastomóticos e complicações pós-operatórias. Maior taxa de readmissões.

LORENZON <i>et al.</i> , 2023	Coorte retrospectiva	Pacientes oncológicos submetidos a cirurgia gastrointestinal radical (851 ERAS, 797 não)	Reduziu complicações e tempo de internação.
PENG <i>et al.</i> , 2021	Prospectivo randomizado	Pacientes cirúrgicas com tumor ginecológico (65 grupo, 65 no grupo convencional)	O dia até o primeiro flatos foi mais rápido, apesar da redução dos opióides, não houve diferença nos escores de dor. Redução significativa de náusea e vômito pós-operatória. Não houve diferença nas complicações, necessidade de reintervenção e mortalidade. O tempo de internação hospitalar foi significativamente menor.
RENAUD <i>et al.</i> , 2018	Coorte retrospectiva	Pacientes cirúrgicas com câncer ginecológico (Grupo ERAS 140 pacientes, cuidado padrão 250)	Redução do tempo de internação hospitalar. Não houve diferença nas complicações e readmissões.
SÁNCHEZ-IGLESIAS <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com câncer de ovário avançado confirmado ou suspeita (50 no grupo ERAS, 49 no grupo de cuidados padrão)	Redução do tempo de internação hospitalar e readmissões. Não houve diferença significativa na incidência de complicações intra ou pós-operatórias e na mortalidade.
SÁNCHEZ-IGLESIAS <i>et al.</i> , 2021	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com câncer de ovário avançado confirmado ou suspeita (IIB-IVA) ou câncer de ovário recorrente que realizaram cirurgia citorrredutora (50 no grupo ERAS, 49 no grupo de cuidados padrão)	Redução do tempo de internação hospitalar.
SIMONSEN <i>et al.</i> , 2018	Meta-análise	Pacientes cirúrgicos com câncer gastrointestinal	O risco combinado dos estudos que aplicaram o cuidado ERAS não demonstraram um aumento significativo no risco de sarcopenia, enquanto os estudos que não relataram cuidados ERAS foram associados a um risco aumentado.
YI <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado open label	Pacientes com câncer ginecológico submetidas a cirurgia (62 no grupo intervenção que recebeu carboidrato previsto no ERAS + <i>whey protein</i> no pré-operatório; 56 no grupo controle – jejum pré-operatório)	Menor tempo no pós-operatório; Menor tempo para tolerar líquidos claros e alimentos sólidos; Menor tempo para retorno do funcionamento intestinal. Menos complicações pós-operatórias como náuseas e vômitos, readmissão. Melhor preservação do estado nutricional, melhor perfil bioquímico.

A redução do tempo de internação hospitalar foi compartilhada por estudos que exploraram o ERAS em cânceres de ovário avançado, colorretal, ginecológico, cabeça e pescoço, adenocarcinoma gástrico e cirurgia gastrointestinal radical (BEDNARSKI *et al.*, 2019; AGARWAL *et al.*, 2019; SANCHEZ-IGLESIAS *et al.*, 2021; BISCH *et al.*, 2021; BOITANO *et al.*, 2021; RENAUD *et al.*, 2019; PENG *et al.*, 2021; GARCIA-NEBREDAS *et al.*, 2022, LORENZON *et al.*, 2023).

A diminuição de complicações pós-operatórias foi um achado notável nos estudos que abordaram cânceres ginecológicos, gastrointestinal e de ovário avançado (FITZGERALD *et al.*, 2016; BEDNARSKI *et al.*, 2019; AGARWAL *et al.*, 2019; RENAUD *et al.*, 2019; SANCHEZ-IGLESIAS *et al.*, 2021; BISCH *et al.*, 2021; BOITANO *et al.*, 2021; PENG *et al.*, 2021; LORENZON *et al.*, 2023). A melhora na satisfação e qualidade de vida dos pacientes foi uma tendência identificada em estudos que investigaram cânceres colorretal e ginecológico (FITZGERALD *et al.*, 2016; BEDNARSKI *et al.*, 2019).

A ausência de diferença na mortalidade foi observada em estudos que envolveram cânceres de ovário avançado, cabeça e pescoço, e colorretal (FITZGERALD *et al.*, 2016; AGARWAL *et al.*, 2019; PENG *et al.*, 2021). A redução na necessidade de narcóticos pós-operatórios foi observada em pacientes com cânceres ginecológicos (DICKSON *et al.*, 2017). A diminuição nos custos hospitalares foi um resultado compartilhado por estudos que abrangeram cânceres ginecológicos, gastrointestinal, de cabeça e pescoço, e pancreático (FITZGERALD *et al.*, 2016; BISCH *et al.*, 2021; KARUNAKARAN *et al.*, 2022).

Em uma análise dos estudos que adotaram o protocolo ERAS para todos os pacientes oncológicos submetidos a procedimentos cirúrgi-

cos (**Tabela 10.2**), os tipos de câncer abordados consistiram em cânceres ginecológico (PACHE *et al.*, 2019; FERRAIOLI *et al.*, 2020; MEYER *et al.*, 2021), gastrointestinal (GIANNOTTI *et al.*, 2022), retal (MEILLAT *et al.*, 2021), colorretal (VAN ROOIJEN *et al.*, 2019) e diversos (NAZZANI *et al.*, 2019).

Na redução do tempo de internação e em complicações pós-operatórias, Giannotti *et al.* (2022), enfocando cânceres gastrointestinais, teve menor complicações pós-operatórias e readmissões, com redução do tempo de internação. Pache *et al.* (2019), em cirurgias ginecológicas, teve maior conformidade (>70%) com itens modificáveis do ERAS associada à redução geral de complicações pós-operatórias e Rooijen *et al.* (2019) relatou que a pré-reabilitação resultou em alta satisfação do paciente e melhorias na resistência e/ou força, contribuindo para uma recuperação funcional mais eficaz. Esses estudos destacaram que a implementação do ERAS resultou em menor incidência de complicações após a operação, além de diminuição do tempo.

Quanto à satisfação do paciente e recuperação funcional, Ferraioli *et al.* (2019), com cirurgias ginecológicas minimamente invasivas, observou uma conformidade geral de 90% com o ERAS, refletindo em alta satisfação dos pacientes. Similarmente, Rooijen *et al.* (2019), com câncer colorretal, notou elevada satisfação no grupo de intervenção, juntamente com melhorias na resistência e capacidade funcional. Entretanto, no estudo de Meyer *et al.* (2020), abordando tumores ginecológicos, não foram encontradas diferenças significativas na proporção de pacientes livres de opioides ao adicionar bupivacaína lipossomal. Além disso, Nazzani *et al.* (2019), ao analisar diversos tipos de cânceres em uma base populacional, concluiu que a aplicação do ERAS não resultou em redução da taxa de íleo paralítico ao longo do tempo.

Tabela 10.2 Estudos que utilizaram o protocolo ERAS para todos os pacientes oncológicos cirúrgicos

Autor, ano	Tipo de estudo	Tipo de câncer	Amostra	Conclusão
GIANNOTTI <i>et al.</i> , 2022	Estudo tipo antes e depois	Câncer gastrointestinal	107 pacientes no grupo controle, 90 intervenção com cuidados geriátricos	O grupo intervenção teve menos complicações pós-operatórias e readmissões. Não houve diferença na mortalidade em 1 ano.
MEILLAT <i>et al.</i> , 2021	Prospectivo	Câncer retal	135 pacientes de ressecção retal laparoscópica	Ótima conformidade do protocolo ERAS foi associada ao sucesso da estratégia de retirada do cateter urinário no dia 3 pós-operatório.
PACHE <i>et al.</i> , 2019	Coorte retrospectiva	Câncer ginecológico	446 pacientes	Conformidade >70% com itens modificáveis do ERAS foi significativamente associada com a redução geral de complicações pós-operatórias. A melhor conformidade possível com todos os itens do ERAS é a meta para alcançar menores taxas de complicações em cirurgias ginecológicas oncológicas.
MEYER <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado	Tumores ginecológicos malignos e benignos	102 pacientes submetidas a cirurgia aberta (54 grupo controle com bupivacaína 0.25%, 48 intervenção com bupivacaína 0.25% misturada com lipossomal)	Com cuidado baseado no protocolo ERAS, adicionar bupivacaína lipossomal com bupivacaína a 0,25% na infiltração da ferida não diminuiu a proporção de pacientes livres de opioides em 48 horas após a cirurgia, não diminuiu a ingestão de opióides e não melhorou dor autorreferida do paciente e recuperação funcional em comparação com o padrão da bupivacaína.
ROOIJEN <i>et al.</i> , 2019	Coorte prospectivo	Câncer colorretal	50 pacientes (grupo intervenção (atividade física, dieta hiperproteica, parar de fumar, suporte psicológico) 20; grupo controle 30).	No grupo intervenção houve elevada taxa de frequência e alto nível de satisfação do paciente. Nenhum evento adverso ocorreu. A resistência e/ou força foram melhoradas. 86% dos pacientes com a pré-reabilitação recuperou sua capacidade funcional basal 4 semanas de pós-operatório enquanto apenas 40% no grupo controle
FERRAIOLI <i>et al.</i> , 2019	Observacional restrospectivo	Câncer ginecológico	92 pacientes de cirurgia minimamente invasiva	A conformidade geral com o ERAS foi de 90%. Houve um alto nível de satisfação dos pacientes conforme o score do questionário EVAN-G (atenção, privacidade, informação, dor, desconforto e tempo de espera). O estudo demonstrou alta satisfação com o ERAS.
NAZZANI <i>et al.</i> , 2019	Retrospectivo de base populacional	Diversos cânceres	3 431 602 pacientes de mastectomia, ooforectomia, ressecção de pulmão, prostatectomia, histerectomia, nefrectomia, cistectomia, colectomia, gastrectomia, pancreatectomia	Não houve redução da taxa de íleo paralítico ao longo do tempo.

DISCUSSÃO

O objetivo principal deste trabalho foi verificar achados da literatura relacionados à implementação do projeto ERAS em cirurgias de pacientes oncológicos atentando ao seu impacto em desfechos pós-operatórios. Verificou-se que nos estudos comparativos, a maioria encontrou redução no tempo de internação e complicações pós-operatórias, embora esse achado não tenha sido unânime para nenhuma das variáveis. Pouco se encontrou sobre mortalidade nesse contexto, contudo, entre os trabalhos que avaliaram esse desfecho, a maioria não verificou diferença. Entre os estudos que aplicaram ERAS para todos, verificou-se que uma boa conformidade com o protocolo se relacionou com melhores desfechos.

A maioria dos artigos, em ambos os grupos, tratavam de cirurgias em amostras de pacientes com cânceres ginecológicos ou do trato gastrointestinal. Os impactos da aplicação do protocolo ERAS na área da oncoginecologia foram explorados por uma revisão que trouxe diversos resultados positivos nos desfechos dos pacientes cirúrgicos. Os autores ressaltam que a adoção do ERAS melhoraria o atendimento para pacientes com câncer ginecológico em todo o mundo e reforçam que esforços ativos devem ser empregados para superar obstáculos à adoção e implementação do protocolo considerando a melhora no resultado do paciente e a redução importante nos custos hospitalares (BOGANI *et al.*, 2021).

Em uma meta-análise de 12 ensaios clínicos randomizados com 1920 pacientes de câncer colorretal confirmou-se o benefício da aplicação do protocolo ERAS para esses pacientes (ZHANG *et al.*, 2023). É interessante observar que o conceito desse protocolo foi adotado pela primeira vez para uso em pacientes submetidos à cirurgia colorretal aberta e posteriormente, di-

fundiou-se por múltiplas especialidades cirúrgicas (GONFIOTTI *et al.*, 2018; JAIN, LAMTURE, KRISHNA, 2023).

Atualmente, existem muitos avanços na área da cirurgia, mas já há alguns anos vê-se que o conceito de cirurgias minimamente invasivas vai de encontro ao esperado pelo ERAS, com menores taxas de complicações e potencial redução na hospitalização pós-operatória e recuperação mais rápida dos pacientes às suas atividades diárias (GONFIOTTI *et al.*, 2018).

Já dentre os estudos que avaliaram um aspecto do protocolo de forma isolada, não foram encontradas diferença significativas em seus resultados. Nesse sentido, cabe salientar a importância da abordagem multidisciplinar em todas as etapas da jornada do paciente, conforme preconizado pelo protocolo ERAS, para alcançar melhores resultados (JAIN, LAMTURE, KRISHNA, 2023).

Em 2021, uma revisão acerca dos 15 anos de implementação do protocolo ACERTO no Brasil foi publicada. Mesmo considerando que se trata de um protocolo definitivamente instalado no Brasil e que vem demonstrando bons resultados através de pesquisas, os autores ressaltam que o protocolo ainda é desconhecido por grande número de profissionais da área da saúde envolvidos com os cuidados operatórios ou tem pouca aderência (AGUILAR-NASCIMENTO *et al.*, 2021), o que também foi retratado por um estudo indiano (DHIMAN, RAY, 2020). Entretanto, esse é um cenário que pode mudar tendo em vista os planos do grupo de autores da revisão mencionada, que trabalha para a ampliação da pesquisa em cuidados perioperatórios com a meta de criação de políticas públicas nesse sentido no Brasil (AGUILAR-NASCIMENTO *et al.*, 2021).

Entre os dados publicados no país, encontramos um estudo randomizado que avaliou 33 pacientes brasileiros com câncer colorretal ad-

mitidos para cirurgia eletiva em um Hospital do Paraná acerca da abreviação do jejum pré-operatório, que segundo os resultados, favoreceu a recuperação metabólico-nutricional, diminuiu o tempo para realimentação plena e reduziu custos hospitalares (REIS *et al.*, 2019). Na mesma linha, outro estudo brasileiro que avaliou pacientes de câncer gastrointestinal, demonstrou que redução do jejum pré-operatório para 3 horas com uso de bebida contendo carboidratos e hidrolisado de proteína de ervilha reduziu a resposta inflamatória de fase aguda e tempo de permanência hospitalar (PEXE-MACHADO *et al.*, 2013). Dados que vão ao encontro dos resultados observados por esta revisão.

CONCLUSÃO

Apesar das variações quanto aos diagnósticos e avaliação de diferentes desfechos, a literatura aponta para resultados positivos em relação à aplicação do protocolo ERAS nos parâmetros avaliados, especialmente quanto a complicações pós-operatórias e tempo de internação, objetivos centrais do protocolo. Entretanto, em função da heterogeneidade, mais estudos são necessários para conclusões mais precisas sobre o impacto do protocolo nos desfechos pós-operatórios conforme o tipo de câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, R *et al.* A prospective study evaluating the impact of implementing the ERAS protocol on patients undergoing surgery for advanced ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 29, n. 3, p. 605–612, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000123>.

AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. *et al.* Enhancing surgical recovery in Central-West Brazil: the ACERTO protocol results. *e-SPEN European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, v. 3, n. 2, p. e78–e83, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2008.01.001>.

AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. *et al.* Cost-effectiveness of the use of ACERTO protocol in major digestive surgery. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 35, p. e1660, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-672020220002e1660>.

AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. *et al.* ACERTO Project – 15 years changing perioperative care in Brazil. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 48, p. e202028202832, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-202028202832>.

BEDNARSKI, B. K. *et al.* Randomized clinical trial of accelerated enhanced recovery after minimally invasive colorectal cancer surgery (RecoverMI trial). *British Journal of Surgery*, v. 106, n. 10, p. 1311–1318, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.11200>.

BHANDORIA, G. P. *et al.* Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in gynecologic oncology: an international survey of peri-operative practice. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 30, n. 10, p. 1471–1478, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001468>.

BICUDO-SALOMÃO, A *et al.* E. Impacto do projeto ACERTO na morbi-mortalidade pós-operatória em um hospital universitário. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 38, n. 1, p. 3–10, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912011000100002>.

BISCH, S. P *et al.* Outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, v. 161, n. 1, p. 46–55, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.12.018>.

BOGANI, G. *et al.* Enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecology oncology. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 47, n. 5, p. 952–959, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.01.021>.

BOITANO, T. K. L *et al.* An enhanced recovery protocol decreases complication rates in high-risk gynecologic oncology patients undergoing non-emergent laparotomy. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 31, n. 5, p. 721–726, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002123>.

DICKSON, E. L *et al.* Enhanced recovery program and length of stay after laparotomy on a gynecologic oncology service: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, v. 129, n. 2, p. 355–362, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001873>.

DHIMAN, A.; RAY, M. Enhanced recovery after gynecological/oncological surgeries: current status in India. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*, v. 18, p. 127, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40944-020-00398-4>.

FEARON, K. C *et al.* Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clinical Nutrition*, v. 24, n. 3, p. 466–477, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.12.002>.

FERRAIOLI, D. *et al.* EVAN-G score in patients undergoing minimally invasive gynecology oncologic surgery in an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 30, n. 12, p. 1966–1974, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001518>.

FITZGERALD, T. L.; *et al.* Enhanced recovery after surgery in a single high-volume surgical oncology unit: details matter. *Surgery Research and Practice*, v. 2016, p. 6830260, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/6830260>.

GARCIA-NEBRED, M. *et al.* Early return to intended oncologic therapy after implementation of an Enhanced Recovery After Surgery pathway for gastric cancer surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery*, v. 407, n. 6, p. 2293–2300, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02576-0>.

GIANNOTTI, C *et al.* Effect of geriatric comanagement in older patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: a retrospective, before-and-after study. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 23, n. 11, p. 1868.e9–1868.e16, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2022.07.009>.

GONFIOTTI, A *et al.* Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) in thoracic surgical oncology. *Future Oncology*, v. 14, n. 6 Suppl, p. 33–40, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2018-5021>.

IMAI, T. *et al.* Enhanced recovery after surgery program involving preoperative dexamethasone administration for head and neck surgery with free tissue transfer reconstruction: single-center prospective observational study. *Surgical Oncology*, v. 34, p. 197–205, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.04.003>.

JAIN, S. N.; LAMTURE, Y.; KRISHNA, M. Enhanced Recovery After Surgery: exploring the advances and strategies. *Cureus*, v. 15, n. 10, e47237, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.47237>.

KARUNAKARAN, M. *et al.* Enhancing the cost-effectiveness of surgical care in pancreatic cancer: a systematic review and cost meta-analysis with trial sequential analysis. *HPB (Oxford)*, v. 24, n. 3, p. 309–321, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.10.009>.

KIONG, K. L. *et al.* Enhanced recovery after surgery (ERAS) in head and neck oncologic surgery: impact on return to intended oncologic therapy (RIOT) and survival. *Oral Oncology*, v. 130, p. 105906, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105906>.

LEE, Y. *et al.* Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgical Oncology*, v. 32, p. 75–87, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.11.004>.

LORENZON, L. *et al.* The impact of preoperative nutritional screening, ERAS protocol, and mini-invasive surgery in surgical oncology: a multi-institutional SEM analysis of patients with digestive cancer. *Frontiers in Nutrition*, v. 10, 1041153, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1041153>.

MEILLAT, H. *et al.* Systematic early urinary catheter removal integrated in the full Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol after laparoscopic mid to lower rectal cancer excision: a feasibility study. *Annals of Coloproctology*, v. 37, n. 4, p. 204–211, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3393/ac.2020.00936>.

MEYER, L. A. *et al.* A prospective randomized trial comparing liposomal bupivacaine vs standard bupivacaine wound infiltration in open gynecologic surgery on an enhanced recovery pathway. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 224, n. 1, p. 70.e1–70.e11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.041>.

NAZZANI, S. *et al.* Postoperative paralytic ileus after major oncological procedures in the enhanced recovery after surgery era: a population-based analysis. *Surgical Oncology*, v. 28, p. 201–207, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.01.004>.

PACHE, B. Compliance with enhanced recovery after surgery program in gynecology: are all items of equal importance? *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 29, n. 4, p. 810–815, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000123>.

PENG, J. *et al.* Enhanced Recovery After Surgery impact on the systemic inflammatory response of patients following gynecological oncology surgery: a prospective randomized study. *Cancer Management and Research*, v. 13, p. 4383–4392, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S312345>.

PEXE-MACHADO, P. A. *et al.* Shrinking preoperative fast time with maltodextrin and protein hydrolysate in gastrointestinal resections due to cancer. *Nutrition*, v. 29, n. 7–8, p. 1054–1059, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.01.018>.

REIS, P. G. A. *et al.* Jejum pré-operatório abreviado favorece realimentação pós-operatória com menor custo de internação hospitalar em pacientes oncológicos. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 46, n. 3, e20192175, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192175>.

RENAUD, M. C. Effectiveness of an Enhanced Recovery After Surgery Program in gynaecology oncologic surgery: a single-centre prospective cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, v. 41, n. 4, p. 436–442, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.07.013>.

SÁNCHEZ-IGLESIAS, J. L. *et al.* PROFAST: a randomised trial implementing enhanced recovery after surgery for high-complexity advanced ovarian cancer surgery. *European Journal of Cancer*, v. 136, p. 149–158, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.012>.

SÁNCHEZ-IGLESIAS, J. L. *et al.* Importance of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol compliance for length of stay in ovarian cancer surgery. *Annals of Surgical Oncology*, v. 28, n. 13, p. 8979–8986, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09972-9>.

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Índice Remissivo

<i>Câncer em Jovens</i>	86
<i>Ceará</i>	1
<i>Cirurgia Oncológica</i>	97
<i>Complicações</i>	14
<i>CRISPR-Cas9</i>	50
<i>Cromossomo Filadélfia</i>	38
<i>Cuidados Paliativos</i>	9
<i>Desfechos Pós-Operatórios</i>	97
<i>Emergências</i>	14
<i>Epidemiologia</i>	1, 86
<i>Inibidores de Tirosina Quinase</i>	38
<i>Jovens</i>	62
<i>Leucemia Mieloide Aguda</i>	29
<i>Leucemia Mieloide Crônica</i>	38, 73

<i>Linfoma de Hodgkin</i>	1
<i>Métodos Terapêuticos</i>	29
<i>Mutações Genéticas</i>	29
<i>Neoplasias</i>	9
<i>Neoplasias Hematológicas</i>	50
<i>Neoplasias Hereditárias</i>	62
<i>Novos Alvos Terapêuticos</i>	73
<i>Oncologia</i>	14, 62, 86
<i>Prognóstico</i>	29
<i>Qualidade de Vida</i>	9
<i>Recuperação Pós-Cirúrgica Melhorada</i>	97
<i>Resistência aos Inibidores da Tirosina Quinase</i>	73
<i>Terapia Gênica</i>	50